

Chirurgische Klinik des Universitätsklinikum Charlottenburg der
Freien Universität Berlin, Gastroenterologische Arbeitsgruppe
Professor Dr. med. Hans Günther Beger

VERLAUFSFORMEN DER NEKROTISIERENDEN PANKREATITIS

Dokumentation des klinischen Verlaufs
bei 118 chirurgisch behandelten Patienten

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Silvia Block
Vieritz

1984

Chirurgische Klinik des Universitätsklinikum Charlottenburg der
Freien Universität Berlin, Gastroenterologische Arbeitsgruppe
Professor Dr. med. Hans Günther Beger

VERLAUFSFORMEN DER NEKROTISIERENDEN PANKREATITIS

Dokumentation des klinischen Verlaufs
bei 118 chirurgisch behandelten Patienten

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Silvia Block
Vieritz



Referent: Professor Dr. med. Hans Günther Beger

Korreferent: Professor Dr. med. Rolf Dohrmann

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 14. August 1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546612_0027

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 <u>EINLEITUNG</u>	7
2 <u>EINFÜHRUNG</u>	8
2.1 Pathophysiologie	8
2.2 Natürlicher Verlauf und Geschichte der Therapie	13
2.3 Fragestellung der Arbeit	16
3 <u>PATIENTENGUT UND METHODE</u>	17
3.1 Datenmaterial	17
3.2 Patientenauswahl	18
3.3 Biologische Daten	18
3.4 Ätiologische Faktoren	23
3.5 Begleitkrankheiten	23
3.6 Morphologische und bakteriologische Klassifizierung	26
3.6.1 Ausmaß der Nekrotisierung des Pankreas	26
3.6.2 Parenchymzustand	28
3.6.3 Bakteriologischer Befund	29
3.7 Klassifizierung des Schweregrades der Erkrankung nach Schönborn und Kümmerle	30
3.8 Der Operationszeitpunkt	33
3.9 Laborchemische und bakteriologische Untersuchungen	34
3.9.1 Bestimmung von Serum-Enzymen, -Kreatinin, -Calcium, -Gesamtbilirubin, Blutzucker, Blutgasen und Leuko- zyten	34
3.9.2 Bakteriologische Untersuchungen von Nekrose- abstrichen	35
3.10 Datenverarbeitung und Statistik	35

4	<u>WERTIGKEIT KLINISCHER PARAMETER. BETRACHTUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS</u>	37
4.1	Häufigkeit und Therapierbarkeit von Befunden	37
4.2	Zusammenfassung	43
5	<u>DIE OPERATIVE THERAPIE. VERFAHREN UND POST- OPERATIVER VERLAUF</u>	45
5.1	Operationsverfahren	45
5.2	Postoperative Komplikationen	48
5.3	Postoperativer Klinikaufenthalt	50
5.4	Operationsverfahren und postoperativer Verlauf bei ödematöser Pankreatitis	51
5.5	Zusammenfassung	52
6	<u>AUSMASS DER NEKROSEN ALS MORBIDITÄTSFAKTOR</u>	54
6.1	Ätiologie	54
6.2	Biologische Daten. Begleitkrankheiten	55
6.3	Klinische und Laborbefunde	57
6.3.1	Korrelation von Nekroseausmaß und klinischen und Laborparametern	61
6.3.2	Fehlquoten von Laborwerten	64
6.4	Klinische Schweregrade nach Schönborn und Kümmerle	64
6.5	Beschaffenheit des Pankreasparenchyms	66
6.6	Extrapankreatische Nekrosenausbreitung	67
6.7	Bildung hämorrhagischer Nekrosen	69
6.8	Zeitdauer der Symptomatik	69
6.9	Letalität	70
6.10	Zusammenfassung	74

7	<u>DIE MINIMALNEKROSE</u>	76
7.1	Ätiologische und biologische Faktoren. Begleitkrankheiten	76
7.2	Klinische und Laborbefunde. Klinischer Schweregrad nach Schönborn und Kümmerle	76
7.3	Besondere pathomorphologische Befunde	78
7.4	Zeitdauer der Symptomatik	79
7.5	Therapie und Verlauf	79
7.6	Zusammenfassung	80
8	<u>KLINIK UND PROGNOSE DER CHRONISCHEN NEKROTISIERENDEN PANKREATITIS</u>	81
8.1	Nekrosenausprägung	81
8.2	Ätiologie	82
8.3	Biologische Daten. Begleitkrankheiten	83
8.4	Klinische und Laborbefunde	84
8.5	Klinischer Schweregrad nach Schönborn und Kümmerle	86
8.6	Zeitdauer der Symptomatik	87
8.7	Letalität	87
8.8	Zusammenfassung	90
9	<u>HÄUFIGKEIT VON KEIMBESIEDLUNG BEI NEKROTISIERENDER PANKREATITIS</u>	92
9.1	Ätiologie	92
9.2	Biologische Daten. Begleiterkrankungen	93
9.3	Klinische und Laborbefunde	94
9.4	Klinischer Schweregrad nach Schönborn und Kümmerle	96
9.5	Beschaffenheit des Pankreasparenchyms	96
9.6	Ausprägung der Nekrosen	97

	Seite
9.7	Zeitdauer der Symptomatik 98
9.8	Letalität 98
9.9	Abhängigkeit der Letalität von dem Zeitpunkt des Keimnachweises 102
9.10	Zusammenfassung 111
10	<u>DISKUSSION</u> 115
10.1	Krankheitsverlauf bei Nekrotisierung des Pankreas 115
10.2	Verlaufsbestimmende Faktoren 122
10.3	Krankheitsverlauf bei verschiedenen Graden der Pankreasnekrose 124
10.4	Die chronische nekrotisierende Pankreatitis (CNP) 131
10.5	Bakterielle Besiedlung bei nekrotisierender Pankreatitis 134
10.6	Prognostische Wertigkeit klinischer und biochemi- scher Parameter 146
10.7	Zusammenfassung 163
	ANHANG 171
11	LITERATURVERZEICHNIS 175
	DANKSAGUNG
	LEBENSLAUF

1 EINLEITUNG

Die akute Pankreatitis zählt zu den seltenen Krankheiten. 1972 gab TRAPNELL für England eine Morbidität von 56 pro 1 Million Einwohner pro Jahr an (105). Entsprechende statistische Werte sind in der Bundesrepublik Deutschland gegenwärtig nicht greifbar. Die besondere Bedeutung der Krankheit beruht auf der relativ hohen Letalität, mit der sie einhergeht. Diese wird mit 6,0 bis 20,5 % für die Gesamtheit der Verlaufsformen (46, 51, 67, 80, 89), mit 60,0 bis 100 % für die schwere nekrotisierende Verlaufsform (28, 80, 95) angegeben.

Die unbefriedigenden Therapieergebnisse sind darauf zurückzuführen, daß die bei der Entzündung des Pankreas wirksamen pathogenetischen Faktoren und pathophysiologischen Vorgänge, insbesondere im Hinblick auf das Umschlagen des Ödems in die Nekrose, noch immer nicht vollständig bekannt sind (4, 107). Somit entfällt eine kausale Therapie. Auch fehlen spezifische Diagnosekriterien und Methoden zur Verlaufsbeurteilung befinden sich noch in der Erprobung, weshalb die Wahl des Therapieverfahrens oft problematisch ist. Dies gilt besonders im Hinblick auf Modus und Zeitpunkt der chirurgischen Therapie, wenn die akute Pankreatitis einen schweren Verlauf nimmt und die konservative Therapie nicht befriedigend wirksam ist.

2 EINFÜHRUNG

2.1 Pathophysiologie

Die Drüse ist normalerweise gegen den Abbau durch die von ihr produzierten proteolytischen und lipolytischen Enzyme unter folgenden Bedingungen geschützt (4, 110):

- a. das Sekret wird kontinuierlich abgeleitet,
- b. der Lymphabfluß ist unbehindert,
- c. die Organdurchblutung ist der sekretorischen Leistung angepaßt,
- d. das Gangepithel hat einen Schleimschutz aus Mucopolysacchariden,
- e. die Enzyme sind intrazellulär inaktiv,
- f. die Zellmembran besitzt eine gerichtete Permeabilität, die den Einstrom von Enzymen und Aktivatoren verhindert,
- g. Enzyminhibitoren befinden sich sowohl im Drüsensekret wie auch in der Blutbahn (Alpha_1 -Antitrypsin, Alpha_2 -Makroglobulin).

Die Homöostase ist von zwei Seiten her störbar: von seiten des Gangsystems durch eine Abflußbehinderung und von seiten des Zellmetabolismus. Die diskutierten ätiopathogenetischen Faktoren sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Das Pankreas reagiert auf eine Noxe zunächst mit der Ausbildung eines Ödems. Morphogenetisch lassen sich das vasculäre und das acinäre Ödem unterscheiden. Das vasculäre Ödem kann durch zirkulatorische Stauung, allergisch, osmotisch oder durch vasoaktive Polypeptide ausgelöst werden. Dem acinären Ödem liegt entweder eine Gangobstruktion oder eine metabolische Störung im Bereich des Acinus- oder Gangepithels zugrunde.

Metabolische Störungen können eine Hydro- und Proteodyschylie verursachen. Eine Hydrodyschylie entsteht, wenn dem Sekret im Bereich der Canaliculi nicht ausreichend Flüssigkeit beigegeben wird.

Die Sekreteindickung führt durch die Bildung von Mikrolithen zu einer Abflußbehinderung. Es kommt zur Parapedese von Sekret in das Interstitium. Bei der Proteodyschylie werden irreguläre Eiweißkörper ausgeschieden bei gleichzeitiger Degeneration der Zellorganellen. Es kommt zu Veränderungen der Epithelstruktur, die ebenfalls eine Sekretparapedese in das Interstitium zur Folge haben.

Die über das physiologische Maß hinausgehende Ansammlung von Pankreassekret im Interstitium wird als Speichelödem bezeichnet (110). Es kann symptomlos auftreten und ohne Rückstand mit der Lymphe entfernt werden. Wenn es länger bestehen bleibt, wirkt es als flüssiger Fremdkörper, der eine Blut-Gefäß-Reaktion im Sinne einer serösen Entzündung hervorruft (4). Die ödematöse Pankreatitis geht mit Schmerzen einher und kann durch Exsudation großer Flüssigkeitsmengen in das retroperitoneale Gewebe zur Hypovolämie führen. Auch die ödematöse Pankreatitis kann noch im Sinne einer restitutio ad integrum beziehungsweise bei längerem Bestehen unter Bildung von Bindegewebsfasern im serösen Exsudat heilen. Im Fall der "Dekompensation" kann sie jedoch zum Vorläufer der Parenchymnekrose werden; das Vollbild der hämorrhagischen nekrotisierenden Pankreatitis konnte experimentell innerhalb von 60 Minuten erzeugt werden (110).

Welche Faktoren die Nekrotisierung auslösen, ist unklar (107). Es sind keine grundsätzlich von den in Tabelle 1 zusammengefaßten verschiedenen Faktoren bekannt. Es wird postuliert, daß Sauerstoffmangel der Acinuszellen schon bei kurzfristiger Mangelperfusion und Hypoxie die Zellnekrose einleitet (28, 46, 115). Eine Schlüsselstellung unter den Schutzfaktoren gegen die Nekrotisierung nimmt sicherlich die Integrität der Zellmembran ein (110).

Tabelle 1: Ätiopathogenetische Faktoren der akuten Ödematösen und nekrotisierenden
 31. 1 Pankreatitis (nach J. Hotz und H. Goebell, 43)

Ätiologische Faktoren	Pathogenetisch wirksame Faktoren	Pathophysiologie
Gallensteine	Abflußbehinderung	Sekretstau, ascendierende Infektion, Aktivierung von Enzymen
Obstruktion im Bereich des Sphincter Oddi:		
Stenose		
Entzündung		
Spasmus		
Tumor		
Duodenaldivertikel		
Ascariden		
Offener Sphincter	Reflux	Aktivierung von Enzymen, Bildung unkonjugierter Gallensäuren
Interstitielle Fibrose	Canaliculärer Sekretstau	
	Sekretparapedese in das Interstitium	
Organisch-vaskuläre Störungen:	Mangeldurchblutung	Hypoxie, Acidose
Systemische Gefäßkrankheiten		
lokale Arteriosklerose		
arterielle und venöse Thromben		
Neurovaskulär-funktionelle Störungen		
Allergisch-hyperergische Gefäß- reaktionen		
Schock		
Trauma		
Operation		

Tabelle 1: Ätiopathogenetische Faktoren der akuten ödematösen und nekrotisierenden
Bl. 2 Pankreatitis (nach J. Hotz und H. Goebell, 43)

Ätiologische Faktoren	Pathogenetisch wirksame Faktoren	Pathophysiologie
Schwere Diarrhoen	Metabolische Störungen	Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts
Schwere Verbrennungen		
Urämie		
Eiweißmangelernährung		Störungen von Bau- und Funktionsstoffwechsel
Gifte und Medikamente:		
Alkohol		
E 605		
Barbiturate		
Pervitin		
Chorothiazide, Furosemid		
Sulfonamide		
Chloramphenicol		
Tetracycline		
Salazopyrin		
Azathioprin		
Phenformin		
Chloroquin		
Analgetica		
Psychopharmaca		
Hormone:		
Glucorticoide		
Antikonzeptiva		
Schwangerschaft		
Hyperparathyreoidismus		
Bakterien: Proteasen	Infektion	Cytolyse
Endotoxin		
Viren		
Pilze		

Die Faktoren gehen auf klinische und pathologisch-anatomische Beobachtungen zurück und sind nicht experimentell gesichert. Die Faktoren der Gruppen überlappen in ihren physiologischen Wirkungen.

Auf cytochemischer Ebene reduzieren sich die pathogenetischen Mechanismen auf Störungen des Zellstoffwechsels und membranolytische Prozesse.

Seit CHIARY 1896 (14) eine entsprechende Hypothese aufstellte, wurde bisher mehrheitlich die Pankreasnekrose als Prozeß der Autodigestion aufgefaßt. Es bestand die Annahme, daß unter den Bedingungen des Refluxes von Duodenalininhalt oder Galle in den Pankreasgang die tryptischen Enzyme, insbesondere das Trypsin, aktiviert und dadurch die Gang- und Acinusepithelien zerstört würden. Später wurde das Trypsin als Agens der Nekrotisierung zunehmend in Frage gestellt. DRAGSTEDT (19) wies experimentell vielfach nach, daß aktiviertes Trypsin die Phospholipidstrukturen der Membran lebender Zellen nicht angreift. Es entwickelte sich nach Injektion von Trypsin in das Interstitium von Hundepankreas eine Störung der Mikrozirkulation, jedoch nur geringfügige Panrechynektose; schwere Nekrosen wurden durch Phospholipase A und Lipase verursacht. Schwere Pankreasnekrosen konnten auch SCHMIDT und CREUTZFELDT (90) durch Injektion von Phospholipase A und Gallensalzen in den Pankreasgang von Ratten nachweisen. Die aktivierte Phospholipase A ist in der Lage, durch Katalyse der Bildung von Lysolecithin Zellmembranen zu zerstören (110). Experimentell wurde die Abhängigkeit der tryptischen Wirkung von Pankreasenzymen (19) und Gallensäuren (56) von bakterieller Kontamination nachgewiesen, ebenso die nekrotisierende Wirkung von Bakterien-Endotoxin (97). Kürzlich konnte die Wirkung von Aspirin und Alkohol auf die Schleimhautbarriere des Gangsystems nachgewiesen werden (85): bei Perfusion des Pankreasganges mit einer Elektrolytlösung, die Acetylsalicylsäure und Äthanol in Konzentrationen, wie sie nach üblicher Ingestion im Plasma und gleichermaßen im Pankreassekret vorkommen, enthielt, führte zu einer erheblich gesteigerten Permeabilität des Gangepithels für Bicarbonationen.

Bei schweren Entzündungsprozessen werden toxische Stoffe freigesetzt, die durch Einwirkung im Bereich des Herzkreislaufsystems, der Lungen, Nieren und Leber, des zentralen Nervensystems und des Gerinnungs- und Komplementsystems funktionelle Störungen herbeiführen können. Die pathogenetischen Mechanismen sind unklar; als Agentien werden neben aktivierten

Pankreasenzymen, vor allem Trypsin und Phospholipase A, sowie Enzymfragmenten und vasoaktiven Substanzen (5, 8, 103, 107, 115) Bakterienendotoxine (4, 6, 27, 47, 65, 66, 108, 117), pathologische aromatische Aminosäuren (17, 98) und Prostaglandine (31), zum Teil kontrovers, diskutiert. Es steht in Frage, ob bei einem solchen Krankheitsverlauf ein multifaktorieller oder einheitlicher Pathomechanismus wirksam ist (67).

2.2 Natürlicher Verlauf und Geschichte der Therapie

Die akute Pankreatitis kann in verschiedenen Schweregraden verlaufen: unter einem leichten Krankheitsbild, das von mäßigen Bauchschmerzen, Übelkeit und Druckschmerz im vorwiegend linksseitigen Ober- und Mittelbauch, geprägt ist und unter Nahrungskarenz binnen kurzem abklingt oder als schwere Erkrankung, die nach abruptem Einsetzen von sehr starken Schmerzen und Erbrechen infolge hinzutretender systemischer Komplikationen nach wenigen Tagen zum Tod führt. Dazwischen liegen viele klinische Erscheinungsbilder, die Ausdruck einer ödematösen oder einer nekrotisierenden Pankreatitis sein können und deren Prognose letztlich immer zweifelhaft ist (58, 106).

In 80 bis 95 % der Fälle von akuter Pankreatitis kann die Heilung mit konservativer Therapie erreicht werden (28, 53, 105, 115). Bei etwa 10 % der Patienten entwickelt sich eine foudroyante Verlaufsform (28), bei 1 bis 10 % bilden sich Komplikationen durch eine Bakterienbesiedlung der Nekrose aus (8, 10, 22, 53, 67, 82, 99, 113), bei 2 % eine protrahierte Pankreatitis, die ohne operative Therapie langfristig nicht zu heilen ist (80).

In der Frage der Behandlung der schweren akuten Pankreatitis waren in den letzten hundert Jahren mehrmals die internistische und die chirurgische Therapie konfrontiert. Als erster berichtete GUSSENBAUER 1883 über eine Operation bei nekrotisierender Pankreatitis. FITZ empfahl 1889 (26) die Operation nur bei im späteren Krankheitsverlauf gebildeten Abszessen. KÜRTE verfocht 1898 die chirurgische Therapie weniger eingeschränkt; er führte bei Nekrosen eine Tamponade und Drainage durch. Er berichtete 1911 von einer postoperativen Letalität von 60 %. Anfang des 20. Jahrhunderts wurde weitgehend das Prinzip der chirurgischen Therapie vertreten.

SCHMIEDEN und SEBENING faßten 1928 (91) die Ergebnisse chirurgischer Therapie bei 1.278 Patienten verschiedener Kliniken zusammen und ermittelten eine Letalität von 51 %. Diese trotz verbesserter chirurgischer Methoden noch immer hohe Sterberate gab Anlaß, die chirurgische Therapie bei schwerer akuter Pankreatitis in Frage zu stellen.

Zugleich entwickelten sich neue konservative Therapiemethoden. 1925 berichtete KATSCH (52) über Erfolge durch Nahrungskarenz und Magendrainage. Der Durchbruch der konservativen Therapie erfolgte mit der Entwicklung der Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution und wirksamer Analgesie. NORDMANN (73) nannte auf dem Chirurgenkongreß 1938 eine Letalitätssenkung auf 7 bis 28 %. Für zwei Jahrzehnte löste die konservative Therapie die chirurgische ab.

Angesichts des Mangels einer kausalen Therapie wurden bis in die Gegenwart versuchsweise eine Vielzahl von Substanzen in die Behandlung einbezogen wie Cimetidine, Atropin, Somatostatin zur Herabsetzung der Magensäuresekretion, Glucagon und Calcitonin zur Hemmung der Pankreassekretion, Aprotinin zur Hemmung der autodigestiven Enzyme, um nur einige zu nennen. Keine der Substanzen hat nachweislich einen Einfluß auf die Größenausdehnung der Nekrose oder die definitive Letalität. LANKISCH (62) geht

mit einer Arbeit über tiërexperimentelle Untersuchungen erschöpfend auf die Wirkung aller diskutierten Substanzen ein. Er fand eine verlängerte Überlebenszeit und Senkung der Letalitätsrate unter Indometacin, wahrscheinlich als Ausdruck der Hemmung der Prostaglandinsynthese.

Die verbleibenden Mittel der internistischen Medizin sind Nahrungskarenz, Abführen des Magensaftes durch Magensonde, Analgesie, hochkalorische parenterale Ernährung, Elektrolytsubstitution und genaue Flüssigkeitsbilanzierung sowie engmaschige Kontrollen in Bezug auf Organkomplikationen, nötigenfalls intensivtherapeutische Maßnahmen. Antibiotische Therapie wird kontrovers diskutiert.

Mit den Mitteln moderner Intensivmedizin konnte die Letalität bei akuter Pankreatitis weiter gesenkt werden; sie ist bei ödematöser Pankreatitis niedriger als 5 % (93). Bei mittelschwerer und schwerer nekrotisierender Pankreatitis bleibt sie jedoch in 60 bis 100 % der Fälle erfolglos (95). Hier ist die chirurgische Therapie, die sich seit den 60er Jahren wieder durchgesetzt hat (104, 118), angezeigt, wobei jetzt Operationen am Pankreas vorgenommen werden. Überwiegend wird eine Nekrotektomie und postoperativ eine Drainage oder Lokalbeziehungsweise Peritonealspülung durchgeführt. Durch dieses Verfahren konnte die Letalität auf 34 bis 41 % gesenkt werden (30, 41, 58, 61, eigenes Krankengut). In einigen Kliniken wird der die Nekrose tragende Pankreasanteil reseziert. Hier werden Letalitätsraten von 35 bis 74 % (2, 21, 38) angegeben, wobei die Ergebnisse schwer zu vergleichen sind, da im Hinblick auf die Schwere der Erkrankung nicht von vergleichbarem Patientengut ausgegangen werden darf. RANSON schlägt vor, die Operation auf die Placierung von Peritoneallavagekathetern zu beschränken und die Peritoneallavage durchzuführen. Bei diesem Verfahren wird die Frühletalität herabgesetzt; nach Beendigung der Lavage nimmt der Krankheitsprozeß jedoch einen ebenso schweren Verlauf wie ohne diese Therapie. Die Letalität wird mit 14 - 100 % angegeben (81, 84).

Ebenso wie das zu wählende Operationsverfahren ist der Zeitpunkt der Operation strittig. Einige Autoren schlagen eine Operation innerhalb der ersten 24 Stunden (21, 38, 57, 59) oder bis zum zweiten Tag nach Krankheitsbeginn ("vorzeitige Operation") vor, also zu einem Zeitpunkt, bevor der Nekrotisierungsprozeß zu Organkomplikationen geführt hat. Sie behalten die Operation weniger schwer erkrankter Patienten späteren Zeitpunkten vor, etwa dem 8. bis 10. Tag (40), 10. bis 14. Tag und später ("verzögerte Operation") (30, 60).

Andere Autoren verwerfen die "vorzeitige Operation" strikt, da sich hierdurch der Nekrotisierungsprozeß unter Umständen erst einstelle (46, 78, 80). Sie befürworten die Operation nach der 2. Woche, im Fall sich eine Abszeßbildung manifestiert. Auch der Zeitraum vom 2. bis 4. Tag (30) und vom 3. bis 6. Tag (2) ("frühzeitige Operation") wird vorgeschlagen, da die Nekrose dann bereits deutlicher markiert sei. Die Idealforderung formulierten HEBERER und SCHILDBERG (35): es sei die "rechtzeitige Operation" durchzuführen, und zwar wenn alle Möglichkeiten der konservativen Therapie erschöpft sind und bevor eine Verschlechterung eingetreten ist.

2.3 Fragestellung der Arbeit

Die Problematik der therapeutischen Entscheidung beruht darauf, daß das klinische Bild keinen sicheren Rückschluß auf den Organbefund und den zu erwartenden Verlauf der Krankheit zuläßt. In diesem Zusammenhang wurde es in der vorliegenden Arbeit unternommen, pathomorphologische sowie bakteriologische Fakten und klinische Parameter subtil zueinander in Beziehung zu setzen, um bestehende Korrelationen aufzudecken und verlauffsspezifische Parameter herauszustellen.

3 PATIENTENGUT UND METHODE

3.1 Datenmaterial

Die Arbeit basiert auf der statistischen Auswertung von Krankenblättern des Zentralarchivs des Universitätsklinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin. Es wurden Daten zur Person und Anamnese, zu klinischen und biochemischen Befunden und dem Operationsbefund der Patienten sowie zu Operationsverfahren und -ergebnissen erhoben. Die Genauigkeit der Arbeit ist limitiert durch subjektive Einflüsse bei der Erfassung persönlicher Angaben und eine lückenhafte Dokumentation im Hinblick auf einige biochemische Parameter; Fehlquoten sind in den Tabellen vermerkt.

Ein großer Teil der Patienten wurde aus anderen Kliniken zur Weiterbehandlung in die Chirurgische Klinik des Universitätsklinikum Charlottenburg verlegt. In diesen Fällen ist die Dokumentation der Befunde, die bei der Klinikaufnahme erhoben worden waren, meist unvollständig. Wir haben deshalb die von J.H.C. RANSON (77, 79) zur Klassifizierung des Schweregrades der akuten Pankreatitis aufgestellten prognostischen Indices, die größtenteils das Verhalten biochemischer und physiologischer Parameter während der ersten 48 Stunden nach Klinikaufnahme in Betracht ziehen, nicht in die Auswertung einbeziehen können.

Bei der Darstellung der diagnostischen und prognostischen Kriterien wurden nicht berücksichtigt:

- Röntgenologische, sonographische und szintigraphische Untersuchungsverfahren, da diese zu Beginn des erfaßten Zeitraums noch keine zuverlässige Aussagekraft hatten.
- Neuere Laboruntersuchungen wie die Bestimmung der Isoenzyme der Serum-Amylase, der Amylase-Kreatinin-Clearance, der Serum-Ribonuclease, des Methhämalbumins und Serum-Komplementspiegels

- sowie die diagnostische percutane Peritoneallavage und die Messung hämodynamischer Parameter, die in dieser Klinik noch nicht routinemäßig durchgeführt wurden.

Die Daten werden überwiegend tabellarisch dargestellt. In die Tabellen wurden von vornherein Letalitätsziffern miteinbezogen, um die Wertigkeit der jeweiligen Parameter für den Krankheitsverlauf zu verdeutlichen.

3.2 Patientenauswahl

In die Untersuchung wurden alle Patienten einbezogen, die von Januar 1969 bis Januar 1981 unter der Verdachtsdiagnose nekrotisierende Pankreatitis in dieser Klinik operiert worden sind. Es waren 128 Patienten; bei 118 Patienten bestätigte sich die Diagnose, bei 10 Patienten bestand eine ödematöse Pankreatitis. Die Daten der letzteren erscheinen in einigen Tabellen, um eine Differenzierung der Krankheitsbilder bei schwerer ödematöser Pankreatitis und nekrotisierender Pankreatitis zu erreichen.

3.3 Biologische Daten

Es überwogen mit 65,3 % Patienten männlichen Geschlechts (n=77) gegenüber Patienten weiblichen Geschlechts (n=41).

Das Alter der Patienten rangierte zwischen 16 und 79 Jahren, der Median betrug 42,7 Jahre. Die weiblichen Patienten waren erheblich älter als die männlichen Patienten (Tabelle 2). 53,4 % der Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis waren 30 bis 49 Jahre alt (Abbildung 1).

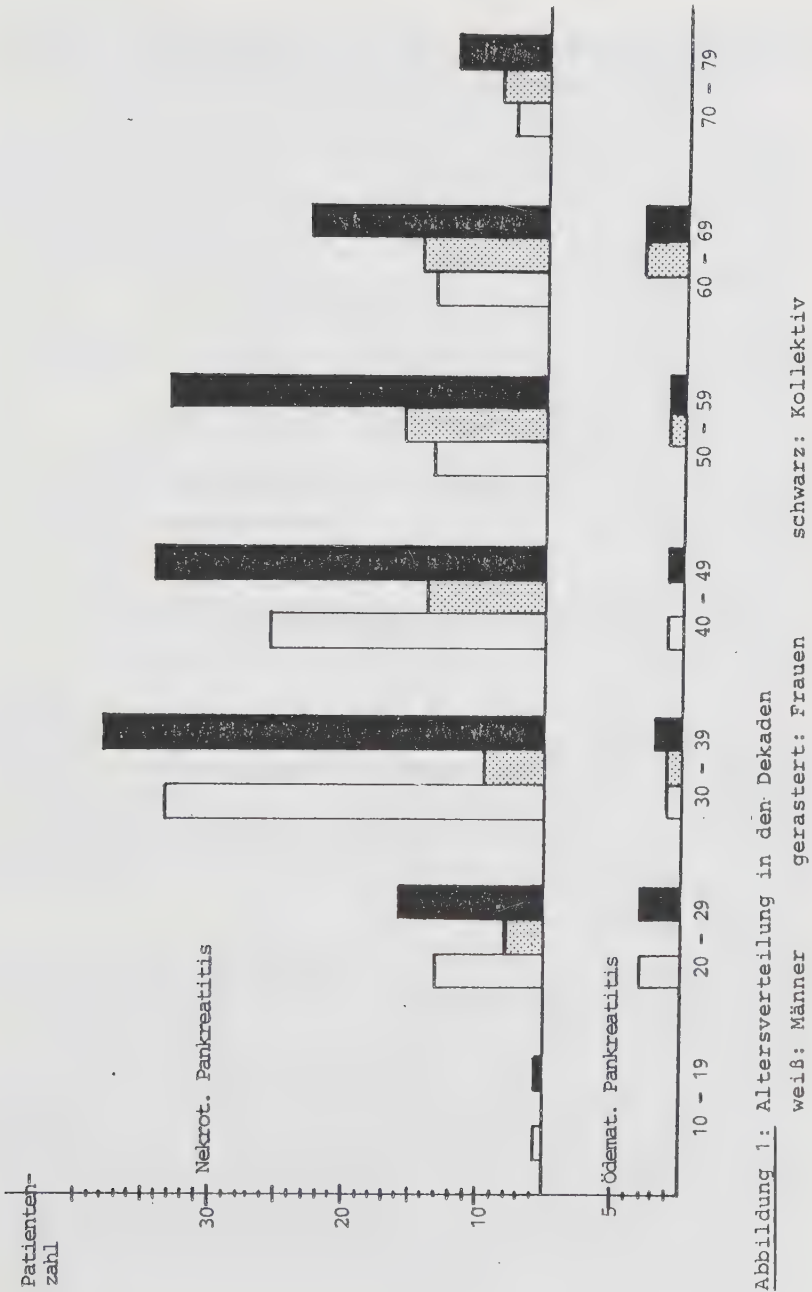


Tabelle 2: Altersverteilung bei den Kollektiven und geschlechterweise (Jahre, Median)

Gruppe		Median	Spanne
Gesamtkollektiv		42,5	16 - 79
Nekrose	Insgesamt	42,7	16 - 79
	Männer	41,0	16 - 79
	Frauen	56,0	25 - 75
Ödem	Insgesamt	37,0	28 - 67
	Männer	29,0	28 - 40
	Frauen	61,0	37 - 67

40 der Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis starben nach der Operation im Krankenhaus, alle Patienten mit ödematöser Pankreatitis wurden entlassen. Die Gesamtletalität war 31,3 %, bei nekrotisierender Pankreatitis 33,9 %. Die Letalität der weiblichen Patienten war höher als die der männlichen Patienten (Tabelle 3a).

Der Altersmedian der gestorbenen Patienten war 56,5 Jahre, derjenige der geheilten Patienten 41,1 Jahre.

Im Alter unter 55 Jahre erkrankten mehr Menschen an nekrotisierender Pankreatitis als im Alter über 55 Jahre; die Patienten im Alter über 55 Jahre hatten eine erheblich höhere Letalitätsrate (Tabelle 3b).

Tabelle 3a: Letalität der Patienten mit nekrotisierender
Pankreatitis, insgesamt und geschlechterweise

Patientengruppe	N	Überlebt n	Gestorben n	Letalität %
Gesamtgruppe	118	78	40	33,9
Männer	77	53	24	31,2
Frauen	41	25	16	39,0

Tabelle 3b: Altersgebundene Letalität bei den Geschlechtern
und insgesamt

	<u>Alter bis 55 Jahre</u>			<u>Alter über 55 Jahre</u>		
	n	Gestorben	Letalität	n	Gestorben	Letalität
Männer	64	17	26,6 %	13	7	53,9 %
Frauen	19	3	16,0 %	22	13	59,1 %
Insgesamt	83	(70,3 %)		35	(29,7 %)	
		20	24,1 %		20	57,1 %

p < 0,001

Signifikanz nach Chi-Quadratstest

Das Körpergewicht der Patienten wurde unter Verwendung der von der Abteilung für Stoffwechsel und Ernährungswissenschaft der Universität Ulm in Zusammenarbeit mit der Firma Boehringer Mannheim entwickelten Tafel für Gewichtsklassen und Kalorien-

bedarf¹⁾ in die Kategorien Idealgewicht, Übergewicht und Untergewicht eingeteilt. Hiernach hatten 50 % der Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis Übergewicht. Die Letalität dieser Patientengruppe war nicht höher als die Letalität der Patientengruppen der Kategorien Ideal- und Untergewicht (Tabelle 4).

Tabelle 4: Klassifizierung des Körpergewichts der Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis

Gewichtskategorie	Anzahl der Patienten	Anzahl der gestorbenen Patienten	Letalität
Übergewicht	59	21	35,6 %
Idealgewicht	18	7	38,9 %
Untergewicht	41	12	29,3 %

1) Bezug: Idealgewichtsnormen der Metropolitan Life Insurance Company (MLIC); ♂ Sollgewicht minus 10 %,
♀ Sollgewicht minus 15 %.

3.4 Ätiologische Faktoren bei nekrotisierender Pankreatitis

Um eine epidemiologische Vergleichbarkeit zu ermöglichen, werden die bei an akuter Pankreatitis erkrankten Patienten eruierten ätiologischen Faktoren in fünf Kategorien eingeteilt, die wie folgt definiert sind:

- a. Alkoholabusus: Aufnahme von 60 bis 70 ml reinem Alkohol täglich über mindestens zwei Jahre (87),
- b. biliäre Erkrankungen: entzündliche sowie Steinerkrankungen an Gallenblase und Gallenwegen sowie Papillenstein und Papillenstenose,
- c. Trauma: stumpfes Abdominaltrauma,
- d. Zustand nach Operation: abdominale und nichtabdominale Eingriffe,
- e. unklar: andere als unter a. bis d. genannte Faktoren, von einigen Autoren als idiopathisch bezeichnet.

Bei den in dieser Studie untersuchten Patienten ließ sich mit 55,9 % mehrheitlich Alkoholabusus als wahrscheinliche Ursache der nekrotisierenden Pankreatitis erfragen. Die höchste Letalität bestand bei Erkrankungen unklarer Ätiologie (48,0 %) (Tabelle 5).

3.5 Begleiterkrankungen und Restzustände schwerer Erkrankungen

Chronische Herz- und Nierenkrankheiten, Perforation von Ulcera des Magens oder Duodenums, reduzierter Allgemeinzustand erhöhten das Letalitätsrisiko erheblich. Arterieller Hypertonus erscheint als prognostisch ungünstiger Faktor. Ein vorbestehender Diabetes mellitus brachte keine erhöhte Letalität mit sich (Tabelle 6).

Tabelle 5: Ätiologie

Ätiologischer Faktor	Gesamtgruppe		Männer		Frauen		Gesamt-Letalität	
	n	% d. Gruppe	n	% d. Männer	n	% d. Frauen	n	%
Alkohol	66	55,9	52	67,5	14	34,2	18	27,3
biliär	19	16,1	14	18,2	5	12,2	7	36,8
Trauma	3	2,5	3	3,9	-	-	1	33,3
postoperativ	5	4,2	2	2,6	3	7,3	2	40,0
unklar	25	21,2	6	7,8	19	46,3	12	48,0

Tabelle 6: Begleitkrankheiten / Restzustände schwerer Erkrankungen

Diagnose	Patienten n	gestorbene n	Letalität %
Angina pectoris, Zustand nach Herzinfarkt	6	4	66,7
Dialysepflichtige chronische Niereninsuffizienz	3 ¹⁾	3 ¹⁾	100,0
Kompensierte chronische Niereninsuffizienz	3	2	66,7
Akutes Rezidiv einer chronischen Pylonephritis	1	-	-
Perforiertes Magen-, Duodenalulcus	2	2	100,0
Zustand nach zurückliegenden Operationen am oberen Gastro- intestinaltrakt	6 ¹⁾	3 ¹⁾	50,0
Carcinom des Meckel'schen Divertikels	1	-	-
Schädelhirntrauma und Lymph- knotentuberkulose	1	1	100,0
Zustand nach produktiver Tuberkulose	1	1	100,0
Zustand nach Tabletten-Intoxi- kation in suicidalen Absicht bei schwerem Alkoholismus	1	-	-
Stark reduzierter Allgemeinzus- tand infolge monatelanger Verschleppung der aktuellen Erkrankung, z. T. voroperiert	4	4	100,0
Insgesamt	28 ¹⁾	19 ¹⁾	67,9 %
	23,7 %		
Arterieller Hypertonus	12	7	58,3
Diabetes mellitus	16	4	25,0

Arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus sind wegen Überlappungen in einigen Fällen nicht in die Gesamtzahl einbezogen.

¹⁾ Ein Patient vereinigte zwei Diagnosen auf sich.

3.6 Morphologische und bakteriologische Klassifizierung der Patienten auf der Basis des Operationsbefundes

3.6.1 Ausmaß der Nekrotisierung des Pankreas

Um die Korrelation klinischer Parameter mit der Ausdehnung der Pankreasnekrose graduell überprüfen zu können, wurde diese in fünf Kategorien eingeteilt (Tabelle 7).

Tabelle 7: Kategorien des Nekrosenausmaßes

Befund lt. Op.-Protokoll	Bezeichnung
Umschriebene Nekrose von nicht mehr als 3 cm Durchmesser	Minimalnekrose
Umschriebene Nekrose, maximal ein Drittel der Drüse erfassend	30 % Nekrose
Umschriebene Nekrose, maximal der Hälfte der Drüse oder disseminierte Nekrose entsprechenden Ausmaßes	50 % Nekrose
Drüse überwiegend nekrotisch, ca. ein Drittel des Parenchyms vital	Subtotale Nekrose
Gesamte Drüse nekrotisch, evtl. minimaler Bezirk vitalen Gewebes	Totalnekrose

Als Anhalt für die Beurteilung der dokumentierten Organbefunde dienten die in Abbildung 2 dargestellten anatomischen Markierungen.

Die Verteilung der Patienten auf die fünf Nekrosegrade ist der Tabelle 8 zu entnehmen.

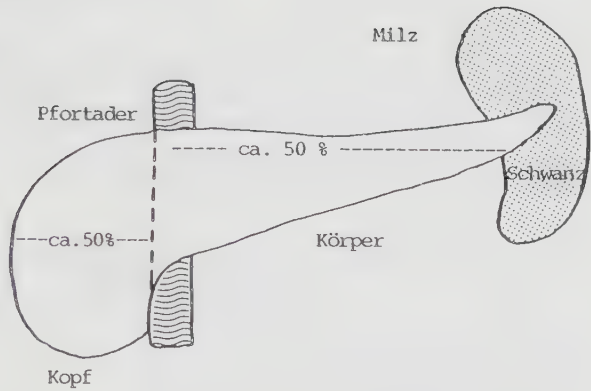


Abbildung 2: Die anatomischen Markierungen des Pankreas

Tabelle 8: Klassifizierung der Patienten nach dem Ausmaß der Nekrose

Nekroseausmaß	Patientenanzahl	Patientenanteil
Minimalnekrose	11	9,3 %
30 % - Nekrose	27	22,9 %
50 % - Nekrose	50	42,4 %
Subtotale Nekrose	16	13,6 %
Totalnekrose	14	11,9 %

In den Untersuchungen zur Nekrosenausdehnung als Morbiditätsfaktor werden die Minimal- und 30 %-Nekrosen, da sie sich in ätiopathogenetischer und symptomatologischer Hinsicht nicht grundsätzlich unterscheiden, der besseren Übersichtlichkeit halber zu einem Komplex zusammengefaßt. Die Minimalnekrosen nehmen jedoch in therapeutischer Hinsicht eine Sonderstellung ein; ihnen ist daher ein eigenes Kapitel gewidmet.

3.6.2 Parenchymzustand

Bei 44,9 % der Patienten wurde eine chronische Pankreatitis diagnostiziert (Tabelle 9).

Tabelle 9: Klassifizierung der Patienten nach dem Parenchymzustand

Diagnose	Patientenanzahl	Patientenanteil
Akute nekrotisierende Pankreatitis (ANP)	65	55,1 %
Chronische nekrotisierende Pankreatitis (CNP)	53	44,9 %

Die Diagnose wurde makroskopisch und palpatorisch intraoperativ gestellt. Diagnosekriterium war eine fibröse, teils knotige Verhärtung des nicht nekrotischen Parenchyms. Histologische Befundungen von Probeexcisionen wurden in die Beurteilung einbezogen (25 Patienten).

Wir nennen im folgenden, in Abweichung von dem Symposium von Marseilles (86), die bei intaktem Parenchym auftretende Nekrotisierung akute nekrotisierende Pankreatitis (ANP), die in fibrotisch verändertem Parenchym auftretende Nekrotisierung chronische nekrotisierende Pankreatitis (CNP).

3.6.3 Bakteriologischer Befund

Bei einer konsekutiven Serie von 77 Patienten wurde intraoperativ ein Abstrich von nekrotischem Material entnommen und bakteriologisch untersucht. Die Untersuchungsergebnisse sind der Tabelle 10 zu entnehmen, Keimart und -häufigkeit der Tabelle 11.

Tabelle 10: Stand und Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung von Nekroseabstrichen

	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten
Material für bakteriologische Untersuchung entnommen	77	65,3 %
<u>Befund:</u>		
Infiziert	30	39,0 % (von 77 Pat.)
Nicht infiziert	47	61,0 % (von 77 Pat.)
Kein Material entnommen	41	34,7 %

Von den 37 nachgewiesenen Keimen waren 32 (86,5 %) gramnegative Darmkeime, 5 (13,5 %) grampositive Kokken, die ebenfalls im Darm vorkommen. Bei einem Patienten mit Nachweis von *E. coli* in der Pankreasnekrose wurde außerdem *Clostridium perfringens* in der Galle nachgewiesen. Das Material eines Patienten wies neben einer gramnegativen Mischflora apathogene Costridien auf.

Tabelle 11: Art und Häufigkeit der nachgewiesenen Keime

Gattung / Art	Eigenschaften	Nachweis- häufigkeit
E. coli	Gramnegativ, aerob/anaerob	13
Enterobacter aerogenes		6
Pseudomonas aeruginosa		5
Proteus		4
Klebsiella pneumoniae		2
Citrobacter		1
Bacteroides	gramnegativ, anaerob	1
Staph. aureus	grampositiv, aerob/anaerob	2
Enterokokken		3
Sproßpilze		3

3.7 Klassifizierung des Schweregrades der Erkrankung nach Schönborn und Kümmerle

SCHÖNBORN, KÜMMERLE und Mitarbeiter haben ein Schema entwickelt, mit dem auf der Basis klinischer Kriterien drei morphologische Schweregrade der akuten Pankreatitis unterschieden werden (57, 58, 95). Wir haben zur genaueren Differenzierung zusätzlich zwei Zwischenstufen eingeführt (Tabelle 12).

Tabelle 12: Zwischenstufen bei der Einteilung in Schweregrade nach Schönborn und Kümmerle

Zwischenstufe	Einteilungsbedingung
Schweregrad I - II	Kriterien des Schweregrades I erfüllt, zusätzlich ein bis drei, je nach prognostischer Relevanz, Kriterien des Schweregrades II erfüllt, z. B. Erniedrigung des Serumcalzium bis 1,75 mmol/l oder Erhöhung der Leukozytenzahl bis 12000/cmm und des Blutzuckers bis 150 mg/dl
Schweregrad II - III	Kriterien des Schweregrades II erfüllt, zusätzlich zwei bis drei der biochemischen und/oder ein bis zwei der Organkomplikationen anzeigenden Parameter positiv, z. B. Erhöhung der Leukozytenzahl auf über 12000 /cmm, des Blutzuckers auf über 150 mg/dl und der SGOT oder Erniedrigung des Serumcalzium auf unter 1,75 mmol/l und Erhöhung des Serumkreatinin auf über 1,4 mg/dl

Tabelle 13 zeigt das Ergebnis der Klassifizierung der Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis in Schweregrade nach klinischen Kriterien; die nekrotisierende Pankreatitis trat auch unter dem Bild des Schweregrades I auf.

Die Einordnung erfolgte für den Zeitpunkt, als die Indikation zur Operation gestellt wurde. Die Ausprägung der Symptomatik war daher in manchen Fällen von der vorausgegangenen statio-

nären Behandlung beeinflußt. Die Operation erfolgte bei acht Patienten innerhalb von 24 Stunden nach der Klinikaufnahme, bei 23 Patienten sieben, bei 28 Patienten 8 bis 14 und bei 59 Patienten später als 14 Tage nach der Aufnahme.

Tabelle 13: Klassifizierung der Patienten in die Schweregrade nach Schönborn und Kümmerle bei Indikationsstellung. Letalität

Schweregrad	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten	Letalität
I	30	25,4 %	6,7 %
II	65	55,1 %	29,2 %
III	23	19,5 %	82,6 %

Der Vergleich der unter konservativer Therapie prognostizierten Letalität von 60 % bei Schweregrad II und 100 % bei Schweregrad III (95) mit der nach der Operation aufgetretenen Letalität von 29 % bei Erkrankungen des Schweregrades II und 83 % bei Erkrankungen des Schweregrades III weist auf eine gewisse Effizienz der chirurgischen Therapie bei nekrotisierender Pankreatitis hin.

3.8 Der Operationszeitpunkt

Der Terminus Operationszeitpunkt bezieht sich auf die Krankheitsdauer seit Einsetzen der akuten Symptomatik. In Tabelle 14 sind die Operationsfrequenzen je Woche beziehungsweise im zweiten Monat und später nach Krankheitsbeginn mit den jeweiligen Erfolgszahlen aufgeführt. Aus den Erfolgszahlen je Tag seit Krankheitsbeginn geht hervor, daß nach Operationen bis zum 8. Krankheitstag Letalitätsraten von 50 bis 100 % auftraten, danach ging der Anteil der postoperativ gestorbenen Patienten zugunsten der Patienten, die erfolgreich behandelt werden konnten, deutlich zurück. Bei operativem Vorgehen nach der 4. Woche, in der noch einmal ein mäßiger Anstieg (50,0 %) zu verzeichnen war, fiel die Letalität weiter ab.

Tabelle 14: Der Operationszeitpunkt in Intervallen von Wochen bzw. Monaten - Operationsfrequenzen und Letalität

Operationszeitpunkt	Operationsfrequenz	Anzahl letaler Verläufe	Letalität
1. - 7. Tag	19	15	78,9 %
8. - 14. Tag	18	6	33,3 %
15. - 21. Tag	14	5	35,7 %
22. - 31. Tag	10	5	50,0 %
2. Monat	27	1	3,7 %
nach dem 2. Monat	30	8	26,7 %

Zur Analyse der Kriterien so verschiedener Krankheitsverläufe werden drei Intervalle, bei denen jeweils eine in etwa einheitliche Letalitätstendenz bestand, zu einem Arbeitsschema zusammengefaßt:

1. - 8. Tag (Op.-Frequenz 21 Patienten, Letalität 76,2 %),
 9. - 31. Tag (Op.-Frequenz 40 Patienten, Letalität 37,5 %),
 nach dem 31. Tag (Op.-Frequenz 57 Patienten, Letalität 15,8 %).

3.9 Laborchemische und bakteriologische Untersuchungen

3.9.1 Bestimmung von Serum-Enzymen, -Kreatinin, -Calcium, -Gesamtbilirubin, Blutzucker, Blutgasen und Leukozytenzahl

Allesamt automatisch bestimmt:

Amylase	nach Pharmacia diagnostics A.B. Uppsala, Schweden Ceska, Hultmann, Ingelmann 1969 (Einheit U/l)
LDH)	nach Standardmethode der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie 1972
SGOT)	(Einheit U/l)
SGPT)	
Glucose	nach Gochmann, 1972 (Einheit mg/dl)
Kreatinin	nach Chasson, 1961 (Einheit mg/dl)
Calcium	nach Kassler, 1964 (Einheit mmol/l)
Gesamt-bilirubin	nach Gambino, 1965 (Einheit mg/dl)
pO ₂)	mit Blood Gas Analyzer ABL 2 (Radiometer
pCO ₂)	Kopenhagen)
BE)	
Leukozytenzahl	mit Hämalog 8, Technicon

3.9.2 Bakteriologische Untersuchungen von Nekroseabstrichen

Das Abstrichmaterial wurde nach folgenden Verfahren untersucht:

Anlegen aerober, halbanaerober und anaerober Kulturen auf festen Medien (Blutplatte, Endoplatte, halbanaerobe Platte, Bichromat-Platte) und in flüssigen Medien (Dextran-Bouillon, Leber-Bouillon versiegelt),

Gas-Pack Anaerobier Kit,

Originalfärbungen nach Gram und mit Methylenblau,

bei unklarer Keimart Ansetzen einer Bunten Reihe.

3.10 Datenverarbeitung und Statistik

Die Datenverarbeitung erfolgte elektronisch nach dem Statistik-Programm-System für die Sozialwissenschaften, Programmversionen 7 - 9 (72).

Bei der Auswertung wurden Verfahren der deskriptiven Statistik wie Kreuztabellen und Histogramme sowie Kontingenztafeln verwendet. Signifikanzberechnungen wurden im allgemeinen nicht durchgeführt, da dies nur bei vorheriger Versuchsplanung und Ausschluß von objektiven und subjektiven Störfaktoren sinnvoll ist. Auch erfüllten viele Tafeln nicht die Voraussetzungen für Signifikanztests im Hinblick auf ausreichende Besetzung der Felder.

Zur Bewertung der Ergebnisse wurden die Koeffizienten Phi (Vierfeldertafeln) und Cramer's V (Mehrfeldertafeln) verwendet. Sie zeigen den Grad der Korrelation von Merkmalen an,

der wie folgt klassifiziert wird:

$\Phi/V \geq 0$	$= x \leq 0,2$	Null
Φ/V	$= 0,3$	schwach
$\Phi/V \geq 0,4$	$= x \leq 0,7$	mittelgradig
$\Phi/V \geq 0,8$	$= x \leq 1$	hoch

Statistisch relevant ist nur eine Korrelation von $\Phi/V \geq 0,8$. Die obige Graduierung haben wir nach Beratung mit dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Freien Universität Berlin gemacht, um Krankheitsparameter, die eine klinisch deutliche, jedoch nicht statistisch relevante Korrelation aufweisen, zueinander in Beziehung setzen zu können. Nur in einzelnen Fällen wurde zur Hervorhebung einer Parameterbeziehung der Chi-Quadrat-Test herangezogen.

4 WERTIGKEIT KLINISCHER PARAMETER, BETRACHTUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS (NEKROTISIERENDE PANKREATITIS)

4.1 Häufigkeit und Therapierbarkeit von Befunden

Die klinische Beurteilung der Patienten erfolgte anhand der wesentlichen Krankheitsparameter; es handelt sich um pathologische Abdominalbefunde, pathobiochemische und pathophysiologische Befunde, die Ausdruck der Organnekrose, allgemeiner Entzündungsreaktion oder toxischer systemischer Organschädigungen sind, sowie um Komplikationen an Nachbarorganen als Folge des unmittelbaren lokalen Einflusses der Pankreatitis. Der Tabelle 15 sind die absoluten Befundhäufigkeiten bei Klinikaufnahme der Patienten beziehungsweise bei der Indikationsstellung zur operativen Therapie zu entnehmen.

Die häufigsten bei der Aufnahme der Patienten dokumentierten Befunde waren abdominaler Druck- und Spontanschmerz (über 90 %), Abwehrspannung (61,0 %), Brechreiz (60,2 %), Leukozytose (56,8 %), Amylasämie (52,5 %), Fieber (42,4 %), Hyperglykämie (42,4 %) und ein pathologischer Tastbefund im Bereich des Pankreas (32,3 % der Patienten).

Abgesehen von der pulmonalen Insuffizienz konnten die Frequenzen aller Befunde zwischen Aufnahme und Operationstermin in unterschiedlichem Maß gesenkt werden (Tabelle 16). Der einzige Parameter mit einer Besserungsrate von über 50 % war die Kreislaufdepression. Bei 30 bis 50 % der Patienten bildeten sich eine Amylasämie, SGOT-, SGPT- und Bilirubinerhöhung, Fieber und respiratorische Alkalose sowie Abwehrspannung und Brechreiz zurück. Besserungsraten von unter 30 % waren bei der akuten Niereninsuffizienz und metabolischen Azidose, der Hypocalcämie, Leukozytose, Hyperglykämie und LDH-Erhöhung, dem Ileus und der gastrointestinalen Blutung sowie bei Pneumonie und Pleuraerguß zu verzeichnen.

Tabelle 15: Klinische und Laborbefunde im Krankheitsverlauf (Nekrotisierende Pankreatitis)

Befund	Anzahl der Patienten, bei denen der Befund nur bei Aufnahme		Gesamtzahl mit prä-	
	pathologisch war	quote	operativ pos. Befund	Fehlquote
Bauchschmerzen	9	101	2	103
Beschreiz	23	48	-	48
Abwehrspannung	24	48	3	51
Druckschmerz	6	105	1	106
Palp. Oberbauchtumor	1	37	13	50
Amylasämie (>350 U/l)	24	38	2	40
Leukozytose (>10000/cmm)	14	53	11	64
Fieber ($t > 37,5^{\circ}\text{C}$)	17	33	9	42
Hyperglykämie ($> 120 \text{ mg/dl}$) ¹⁾	5	45	4	49
Hypocalcämie ($< 2 \text{ mmol/l}$)	3	26	6	32
LDH-Erhöhung ($> 250 \text{ U/l}$)	6	22	-	22
SGOT-Erhöhung ($> 20 \text{ U/l}$)	10	13	4	26
SGPT-Erhöhung ($> 25 \text{ U/l}$)	11	23	6	29
Hyperbilirubinämie ²⁾	14	16	4	20
Serum-Kreatinin	5	19	6	25
($> 1,4 \text{ mg/dl}$)	-	4	5	9
pO _{2a} ($< 60 \text{ Torr}$)	5	3	5	8
pSyst ($< 80 \text{ mm Hg}$)	6	9	6	15
pCO _{2a} ($< 30 \text{ Torr}$)	3	11	6	17
Base Excess ($> -5 \text{ mVal/l}$)	5	14	1	15
Ileus	1	9	1	10
Gastrointestinale Blutung	5	7	2	9
Encephalopathie	3	16	3	19
Pleuraerguß	2	5	-	5
Pneumonie				
Hämorrhagischer Ascites ³⁾				
Milzvenenthrombose				
				8
				10

- 1) entgleisender Diabetes mellitus wurde berücksichtigt. 2) chronische Niereninsuffizienz nicht berücksichtigt.
 3) Intraoperative Befunde, die jedoch auch durch Untersuchungen präoperativ diagnostiziert werden könnten.

Tabelle 16: Besserungsraten pathologischer Befunde zwischen Aufnahme und Operationstag

Kreislaufdepression	62,5 %
Hyperbilirubinämie (Ser.-Bil. > 1,2 mg)	46,7 %
Encephalopathie	41,7 % ¹⁾
Respiratorische Alkalose ($pCO_{2a} < 30$ Torr)	40,0 %
Amylasämie (Ser.-Amylase > 350 U/l)	38,7 %
Fieber ($t > 37,5^{\circ}C$)	34,0 %
Abwehrspannung	33,3 %
Brechreiz	32,4 %
SGPT-Erhöhung (> 25 U/l)	32,4 %
SGOT-Erhöhung (> 20 U/l)	31,3 %
Pneumonie	28,6 %
Ileus	26,3 %
Metabolische Azidose (BE > -5 mmol/l)	21,4 %
LDH-Erhöhung (> 250 U/l)	21,4 %
Leukozytose (Leukoz. > 10000/cmm)	20,9 %
Akute Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin > 1,4 mg/dl)	20,8 % ²⁾
Pleuraerguß	15,8 %
Hypocalzämie (Ser.-Calcium < 2 mmol/l)	10,3 %
Gastrointestinale Blutung	10,0 %
Hyperglykämie (Blutzucker > 120 mg/dl)	10,0 %
Bauchschmerzen) Druckschmerz) Palpabler Tumor)	unter 10,0 %
Pulmonale Insuffizienz ($pO_{2a} < 60$ Torr)	0,0 %

1) gilt unter Vorbehalt: diskretes Alkoholentzugssyndrom nach Klinikaufnahme kann als toxische Encephalopathie mißdeutet werden.

2) bei einem Patienten dialysepflichtig.

Die prognostischen Implikationen dieser Zahlen gelten nicht absolut, da der Therapieerfolg von dem Schweregrad der Erkrankung, d. h. von der Gesamtheit der pathologischen Befunde, abhängt, innerhalb welcher der Einzelbefund aufgetreten ist. Die angegebenen Werte vermitteln also nur einen Überblick über den potentiellen Krankheitswert der einzelnen Befunde. Entsprechend sind die im folgenden erörterten Letalitätsraten zu bewerten.

Tabelle 17 zeigt die Befundhäufigkeiten unmittelbar vor der Operation und die ihnen assoziierten Letalitätsraten nach erfolgter Operation. In diese Tabelle sind die chronische Niereninsuffizienz und der Diabetes mellitus einbezogen. In der Tabelle 18 sind die Befunde nach der Höhe der Letalitätsraten geordnet. Diese weist zwei Gruppen von Befunden mit verschiedener prognostischer Wertigkeit aus:

- a. Befunde mit assoziierten Letalitätsraten von unter 50 % waren die Hyperglykämie, Leukozytose, Amylasämie, SGOT-, SGPT-, Bilirubin- und LDH-Erhöhung; bei einer Befundkonstellation dieser Art war die Entfernung der Nekrosen¹⁾ in den meisten Fällen ein wirksames Therapieverfahren.
- b. Befunde mit assoziierten Letalitätsraten von über 50 % waren Lungen- und akute Niereninsuffizienz, metabolische Azidose, Encephalopathie, gastrointestinale Blutung, Hypocalcämie, Fieber, respiratorische Alkalose, Ileus und Pneumonie; bei Patienten mit einem solchen Befundspektrum war auch die operative Therapie überwiegend erfolglos. Die Ursache ist darin zu sehen, daß bei der schweren, häufig septischen Verlaufsform der nekrotisierenden Pankreatitis toxische Substanzen in die Blutbahn abgegeben werden, die auch nach der radikalen Entfernung allen nekrotischen Materials an den Zielorganen weiter wirksam sind. Bereits

¹⁾ Bei 114 Patienten wurde eine Nekrotektomie, bei 4 Patienten eine Probelaaparotomie durchgeführt (Tabelle 19).

Tabelle 17: Häufigkeitsfolge der Parameter präoperativ und Frequenz letaler Ausgänge je Parameter

Parameter	Anzahl der Patienten	Anzahl der Gestorbenen	Letalität %
Druckschmerz	106	38	35,8
Bauchschmerzen	103	36	35,0
Leukozytose	64	28	43,8
Abwehrspannung	51	22	43,1
Palpabler Oberbauchtumor	50	15	30,0
Hyperglykämie (>120 mg/dl)	49	23	46,9
Brechreiz	48	24	50,0
Fieber ($t > 37,5^{\circ}\text{C}$)	42	24	57,1
Amylasämie (>350 U/l)	40	17	42,5
Hypocalzämie (<2 mmol/l)	32 ¹⁾	20	62,5
SGPT-Erhöhung (>25 U/l)	29	11	37,9
SGOT-Erhöhung (>20 U/l)	26	10	38,5
Akute Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin $> 1,4$ mg/dl)	25	18	72,0
LDH-Erhöhung (>250 U/l)	22 ²⁾	10	45,5
Hyperbilirubinämie ($>1,2$ mg/dl)	20	9	45,0
Pleuraerguß	19	4	21,1
Metabolische Acidose ($\text{BE} > -5$ mmol/l)	17	16	94,1
Resp. Alkalose ($\text{pCO}_{2\text{a}} < 30$ Torr)	15	14	93,3
Ileus	15	12	80,0
Milzvenenthrombose	10	1	10,0
Gastrointestinale Blutung	10	8	80,0
Lungeninsuffizienz ($\text{pO}_{2\text{a}} < 60$ Torr)	9	9	100,0
Encephalopathie	9	9	100,0
Kreislaufdepression ($\text{psyst} < 80$ mmHg)	8	7	87,5
Hämorrhagischer Ascites	8	7	87,5
Pneumonie	5	3	60,0
¹⁾ nur bei 105 Patienten bestimmt			
²⁾ nur bei 66 Patienten bestimmt			
Chron. dialysepflichtige Niereninsuffizienz	3	3	100,0
Chron. komp. Niereninsuffizienz	3	2	66,7
Diabetes mellitus	16	4	25,0
(davon entgleist)	(6)	(1)	(16,7)

Tabelle 18: Letalitätsraten der bei Operation bestehenden pathologischen Befunde

Lungeninsuffizienz ($pO_{2a} < 60$ Torr)	100,0 %
Encephalopathie	100,0 %
Dialysepflichtige chronische Niereninsuffizienz	100,0 %
Metabolische Azidose ($BE > -5$ mmol/l)	94,1 %
Respiratorische Alkalose ($pCO_{2a} < 30$ Torr)	93,3 %
Hämorrhagischer Ascites	87,5 %
Kreislaufdepression ($Psyst < 80$ mmHg)	87,5 %
Gastrointestinale Blutung	80,0 %
Ileus	80,0 %
Akute Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin $> 1,4$ mg/dl)	72,0 %
Kompens. chron. Niereninsuffizienz	66,7 %
Hypocalzämie (Ser.-Calcium $< 2,0$ mmol/l)	62,5 %
Pneumonie	60,0 %
Fieber ($t > 37,5^{\circ}C$)	57,1 %
Brechreiz	50,0 %
Hyperglykämie (Blutzucker > 120 mg/dl)	46,9 %
LDH-Erhöhung (> 250 U/l)	45,5 %
Hyperbilirubinämie (Ser.-Bil. $> 1,2$ mg/dl)	45,0 %
Leukozytose (Leuk.-Zahl $> 10000/cmm$)	43,8 %
Abwehrspannung	43,1 %
Amylasämie (> 350 U/l)	42,5 %
SGOT-Erhöhung (> 20 U/l)	38,5 %
SGPT-Erhöhung (> 25 U/l)	37,9 %
Druckschmerz	35,8 %
Bauchschmerzen	35,0 %
Palpabler Oberbauchtumor	30,0 %
Diabetes mellitus	25,0 %
Pleuraerguß	21,2 %
Milzvenenthrombose	10,0 %

präoperativ eingetretene Funktionsstörungen der Organsysteme schwächen die Anpassungsfähigkeit und Infektabwehr des Organismus, so daß die Operation - insbesondere bei alten Patienten - eine intolerable Belastung darstellt.

Parameter allerschlechtesten Prognose waren die Lungeninsuffizienz, die auf konservative Therapie nicht ansprach und mit einer postoperativen Letalität von 100 % einherging, die Encephalopathie, bei deren Vorliegen eine postoperative Letalität von 100 % bestand - ihr Ansprechen auf konservative Therapie ist nicht sicher zu beurteilen - und die chronische dialysepflichtige Niereninsuffizienz, die bei allen Patienten zu einem letalen Verlauf führte.

4.2 Zusammenfassung

Es werden die Frequenzen von 26 üblicherweise bei der Diagnostik der akuten Pankreatitis in Betracht gezogenen Parametern zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme der Patienten und zum Zeitpunkt der Operation tabelliert.

Die häufigsten Aufnahmebefunde waren Druck- und Spontanschmerz im Bereich des Abdomens (über 90 %), Abwehrspannung (61,0 %), Brechreiz (60,2 %), Leukozytose (56,8 %), Amylasämie (52,5 %), Fieber und Hyperglykämie (je 42,4 %) und ein palpabler Oberbauchtumor (32,2 % der Patienten).

Die zwischen Aufnahme und Operationstag spontan oder durch aktiv-intensivmedizinische Therapie erfolgte Abnahme der Befundfrequenzen bewegte sich zwischen 62,5 % (Abfall des systolischen Blutdrucks auf unter 80 mmHg) und 0 % (Abfall des arteriellen Sauerstoffdrucks infolge Lungeninsuffizienz auf unter 60 Torr). Abnahmeraten von 30 bis 50 % fanden sich bei Amylasämie, SGOT-, SGPT- und Bilirubinerhöhung, Fieber und

respiratorischer Alkalose sowie Abwehrspannung und Brechreiz, von unter 30 % bei der akuten Niereninsuffizienz und metabolischen Azidose, der Hypocalzämie, Leukozytose, Hyperglykämie und LDH-Erhöhung, bei Ileus, gastrointestinaler Blutung, Pneumonie und Pleuraerguß.

Die den Befunden assoziierten Letalitätsraten nach erfolgter Operation bewegten sich zwischen 10 und 100 %.

Letalitätsraten von unter 50 % waren den Befunden Hyperglykämie, Leukozytose, Amylasämie, SGOT-, SGPT-, Bilirubin- und LDH-Erhöhung assoziiert, Letalitätsraten von über 50 % den Parametern Lungen- und akute Niereninsuffizienz, metabolische Acidose Hypocalzämie, Fieber, respiratorische Alkalose, Ileus und Pneumonie.

Die prognostische Wertigkeit der oben genannten Erfolgsraten gilt nur bedingt, da es von der Gesamtsymptomatologie einer Erkrankung abhängt, wie ein einzelner Befund auf die Therapie anspricht. Eine absolut schlechte Prognose hatten die Parameter dialysepflichtige chronische Niereninsuffizienz, Lungeninsuffizienz ($pO_{2a} < 60$ Torr) und fraglich die toxische Enzephalopathie. Eine akute dialysepflichtige Niereninsuffizienz wurde bei einem Patienten internistisch erfolgreich behandelt. Präoperativ bestehende akute, nichtdialysepflichtige Niereninsuffizienz wurde bei sieben Patienten durch chirurgische Therapie behoben (s. Fußnote¹⁾, Tabelle 20).

5 DIE OPERATIVE THERAPIE, VERFAHREN UND POSTOPERATIVER VERLAUF

5.1 Operationsverfahren

Das Hauptprinzip der chirurgischen Behandlung einer nekrotisierenden Pankreatitis war die Entfernung des nekrotischen Gewebes (7). Die Nekrotektomie erfolgte digital oder instrumentell, je nachdem wie eine zugleich möglichst gründliche und schonende Ausräumung es erforderte. Zusätzlich wurden Maßnahmen zur postoperativen Drainierung oder Spülung des Operationsgebietes oder der freien Bauchhöhle ergriffen. Diese bestanden in der Einlage eines oder mehrerer Silikon-Schläuche zur Ableitung von Wundsekret oder für den Fall eines Galleaustritts aus Anastomosen im Bereich der Gallenwege beziehungsweise einer Nachblutung. Sie wurden bei komplikationslosem Verlauf nach etwa 48 Stunden gezogen. Wenn eine extrapankreatische Nekrosenausbreitung bestanden hatte, wurde zusätzlich ein Spül-Saug-Drainage-System eingelegt, über das ein bis mehrere Liter physiologischer Kochsalzlösung täglich, nötigenfalls mit Antibiotica-Zusatz, zugleich in das Wundgebiet eingelassen und abgeleitet werden können. Die Lokalspülung wurde meist mehrere Wochen, in einigen Fällen mehrere Monate lang durchgeführt.

Wenn große und bakteriell kontaminierte Nekrosemassen in Retroperitoneum und freier Bauchhöhle vorlagen, wurden Tenckhoff-Katheter eingelegt und Peritonealspülungen durchgeführt. Diese dienen der Verdünnung und Ausschwemmung toxischer Stoffe und Bakterien sowie im Fall akuter Niereninsuffizienz der Hämodialyse. Es ist ein sowohl technisch als auch in Bezug auf die Erhaltung der Homöostase des Blutes komplikationsreiches Verfahren, das unterschiedlich lange, mehrere Stunden bis mehrere Wochen, zur Anwendung kam. Die Spülung erfolgte mit durchschnittlich 24 Litern GIK^R-Lösung über 24 Stunden, wobei die Flüssigkeit alternierend eingelassen und abgeleitet wird.

Wo eine nicht mehr floride Pankreasnekrose bestand und der Pankreasgang offen lag oder präoperativ Gangstenosierungen nachgewiesen worden waren, wurde eine hochgezogene Jejunumschlinge nach Roux mit dem Pankreas und der Wand der Nekrosenhöhle anastomosiert.

Befand sich der nekrotisierte Bezirk in einem fibrosierten Bereich des Pankreas und waren bei einem Patienten bereits rezidivierend akute Pankreatitiden aufgetreten oder ließen Gangveränderungen mit Rezidiven rechnen, so wurde der nekrosetragende Pankreasteil reseziert, bei zwei Patienten das Pankreas subtotal beziehungsweise vollständig entfernt.

Die Anzahl der Patienten, bei denen die verschiedenen Operationen durchgeführt worden sind, ist der Tabelle 19 zu entnehmen.

Es wurde mehrheitlich, bei 60,2 % der Patienten, die Nekroktomie allein, kombiniert mit den verschiedenen Spülverfahren und Drainage, durchgeführt. Bei 28,8 % der Patienten wurde zusätzlich eine Jejunum-Anastomose angelegt, bei 7,6 % eine Pankreasresektion von bis zu 75 % der Drüse, bei einer Patientin eine subtotale Duodenopankreatektomie vorgenommen. Die relativ hohe postoperative Letalität von 42,3 % der Patienten, bei denen das erstgenannte Verfahren angewandt wurde, erklärt sich daraus, daß von den 30 Patienten mit subtotaler oder Totalnekrose 25 in dieser Gruppe waren, 35,2 % der so operierten Patienten.

Der Behandlungserfolg war besser, wenn nach der Operation zusätzlich zu einer Drainierung des Wundgebiets wie auch zur Peritonealspülung eine Lokalspülung im Bereich des Pankreasbettes durchgeführt worden war. Es starben 31,4 % der 51 Patienten, bei denen die Lokalspülung erfolgt war, gegenüber 70,0 % von 20 Patienten, bei denen nur eine Drainage oder Peritonealspülung erfolgt war.

Tabelle 19: Operative Therapie

Verfahren	Anzahl der			Ausmaß der Nekrose			Total
	oper. Pat.	gestorb. Pat.	Let. %	30 %	50 %	Subt.	
Nekrorektomie + Drainage	10	5	50,0	5	3	-	2
Nekrorektomie + Drain. + Lokalspülung	37	12	32,4	8	18	6	5
Nekrorektomie + Drain. + kont. Peritoneal- spülung	10	9	90,0	2	3	2	3
Nekrorektomie + Drain. + kont. Peritoneal- spülung + Lokalspülung	14	4	28,6	2	5	4	3
	71	30	42,3	17	29	12	13
Nekrorektomie + Jejunostomie + Drainage	34	4	11,8	14	18	2	-
Resektion + Drainage	9 ¹⁾	2	22,2	7 ¹⁾	2	-	-
PL + Drainage und / oder Lokal- bzw. kont. Peritoneal- spülung	4	4	100,0	-	1	2	1
<u>Zusätzlich:</u>							
Splenektomie	12						
Cholecystektomie	21						
T-Drainage	16						
Andere Operationen	18						

¹⁾ Bei einer Patientin wurde eine subtotale Duodenopankreatektomie durchgeführt.

Alle vier Patienten, bei denen eine Probepancreotomie vorgenommen und die Nekrosen belassen worden waren, starben postoperativ. Dieses Verfahren wurde bei drei Patienten gewählt, weil das Risiko einer langen Operation bei schweren intra- und extrapancreatischen Nekrosen aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes der Patienten als zu hoch eingeschätzt wurde; bei einem Patienten war die Nekrose noch nicht ausreichend demarkiert und eine Pankreasresektion stand nicht zur Diskussion.

5.2 Postoperative Komplikationen

Der Verlauf des postoperativen Klinikaufenthalts war bei 59 Patienten im wesentlichen komplikationslos. Bei 59 Patienten bestanden Komplikationen im Operationsgebiet oder im renalen, pulmonalen, kardialen oder vaskulären Funktionsbereich oder es trat eine Sepsis auf (Tabelle 20).

Nieren- und Lungeninsuffizienz, allein oder gekoppelt auftretend, stellten die häufigste Todesursache dar. Diese Komplikationen bestanden bei 33 Patienten (28,0 %), bei 19 dieser Patienten traten beide Komplikationen auf. Bei 25 der 33 Patienten hatten die Komplikationen bereits vor der Operation bestanden, Niereninsuffizienz bei 16 Patienten, Lungeninsuffizienz bei 1 Patienten, Nieren- und Lungeninsuffizienz bei 8 Patienten. Bei 3 der eben genannten 16 Patienten lag eine chronische kompensierte, bei 3 eine chronische dialysepflichtige Niereninsuffizienz vor. 32 der 33 Patienten, bei denen sich diese Komplikationen, ob bereits präoperativ oder erst postoperativ, entwickelt hatten, starben während des postoperativen Klinikaufenthalts; lediglich ein Patient, bei dem eine chronische kompensierte Niereninsuffizienz bestand und der eine subtotale Pankreasnekrose entwickelt hatte, überlebte.

Tabelle 20: Postoperative Komplikationen

Komplikationen	Anzahl der Patienten	gestorb. Pat.	Nekroseausmaß		Subt.	Total
			30 %	50 %		
Abszeß	17	14	1	11	2	3
Sekundärheilung	2	2	-	1	-	1
Intestinale Fistel	8	4	2	2	1	3
Nachblutung	4	2	1	3	-	-
Niereninsuffizienz	29 ¹⁾	28 ²⁾	1	10 ³⁾	8 ³⁾	10 ³⁾
Davon bereits präop. bestanden bei	24 ¹⁾	23 ²⁾	1	7 ³⁾	6 ³⁾	10 ³⁾
Lungeninsuffizienz	23	23	1	9	3	10
Davon bereits präop. bestanden bei	9	9	1	2	1	5
<u>Davon</u>						
Nieren- und Lungeninsuffizienz	19 ³⁾	19 ³⁾	1	6	3 ⁴⁾	9 ⁵⁾
davon bereits präop. bestanden bei	8 ³⁾	8 ³⁾	1	2	1 ⁴⁾	4 ⁵⁾
Sepsis	21	19	2	7	5	7
Fortschreitende Pankreasnekrose	14	14	1	9	3	1 ⁶⁾
Gastrointestinale Blutung	10	9	2	5	2	1
Pneumonie	15	13	2	11	1	1
Thrombose	2	1	1	1	-	-
Keine der obengenannten Komplikationen	59	-	28	24	5	2
Relaparotomien	18	12	3	9	1	5
<u>Anzahl der Relaparotomien</u>						
	25		6	12	1	6

¹⁾ Je drei Patienten chronische kompensierte und chronische dialysepflichtige Niereninsuffizienz. Präoperativ bei 25 Patienten akute Niereninsuffizienz; bei 7 Patienten durch die Operation geheilt.

²⁾ Zwei Patienten chron. komp., drei Patienten chron. dialysepflichtige Niereninsuffizienz.

³⁾ Je ein Patient chron. komp. und chron. dialysepflichtige Niereninsuffizienz.

⁴⁾ 1 Patient chron. dialysepflichtig. NJ.

⁵⁾ 1 Patient chron. komp. NJ.

⁶⁾ Zustand nach Probelaparotomie, extrapancreatische Ausbreitung.

Die nächst häufige Todesursache nach der Nieren- und Lungeninsuffizienz, Letalität von 97,0 % bei 33 Patienten, war die Sepsis, die sich aus einer bakteriellen Infektion im Bereich des Pankreas oder anderer Organe entwickelte, mit einer Letalität von 90,5 % bei 21 Patienten.

HerzKreislaufversagen wird, da stets final und in Verbindung mit den anderen Komplikationen auftretend, nicht mit aufgeführt.

Die Inzidenz der in Tabelle 20 aufgeführten postoperativen Komplikationen, die - mit Ausnahme der Nachblutung und Thrombose - alle mit einer Letalität von 82,4 % bis 100 % belastet waren, war positiv mit dem Nekrosenausmaß der Patienten korreliert. Es traten bei 85,7 % der Patienten mit Totalnekrose, 68,7 % der Patienten mit subtotaler Nekrose, 52,0 % der Patienten mit 50 %iger und 26,3 % der Patienten mit 30 %iger Nekrose entweder bereits präoperativ oder erst nach der Operation entstandene, sich meistens letal auswirkende Komplikationen auf. Das heißt, daß immerhin 14,3 % der Patienten mit Totalnekrose und 31,3 % der Patienten mit subtotaler Nekrose einen unkomplizierten postoperativen Krankheitsverlauf hatten; bei 50 %iger Nekrose waren es 48,0 %, bei 30 %iger Nekrose 73,7 % der Patienten.

5.3 Dauer des postoperativen Klinikaufenthalts

Die Dauer des postoperativen Klinikaufenthalts stand in positiver Korrelation zu der Ausdehnung des Nekrotisierungsprozesses im Pankreas. Der Median der postoperativen Kliniktage bis Entlassung betrug bei Patienten mit Totalnekrose des Pankreas 54,0 Tage. Er war bei Patienten mit subtotaler Nekrose mit 37,0 Tagen deutlich niedriger. Demgegenüber bei Patienten mit 50 %iger Nekrose geringfügig erhöht, 40,5 Tage, am niedrigsten bei Patienten mit 30 %iger Nekrose, 28,5 Tage (Tab.21).

Tabelle 21: Dauer des postoperativen Klinikaufenthalts bis zur Entlassung (Tage, Median)

Postoperative Kliniktage	Kollektiv	Patientengruppe mit Nekroseausmaß von		subtotaler Totalnekr.	
		30 %	50 %		
Min. - Max.	10 - 212	13 - 198	10 - 150	20 - 80	53 - 212
Median	36,5	28,5	40,5	37,0	54,0

5.4 Operationsverfahren und postoperativer Verlauf bei ödematöser Pankreatitis

Bei 10 Patienten wurde nach Laparotomie eine schwere ödematöse Pankreatitis vorgefunden, in vier Fällen bestanden peritoneale Kalkspritzer. Bei vier Patienten war präoperativ eine Cholecystolithiasis, in einem Fall mit Choledocholithiasis, nachgewiesen worden; bei diesen Patienten wurde eine Cholecystektomie vorgenommen und ein T-Drain zur Entlastung in den Ductus choledochus eingelegt.

Bei zwei Patienten wurden Silikon-Drains zur Ableitung von Exsudat eingelegt, bei vier Patienten der Eingriff als Probepylorotomie beendet.

Alle Patienten wurden gesund entlassen, und zwar nach kürzerem postoperativen Klinikaufenthalt als die Patienten mit dem geringsten Grad der Pankreasnekrotisierung, der Median der postoperativen Kliniktage war 25,0.

Bei zwei Patienten trat postoperativ kurzzeitig eine Niereninsuffizienz auf, bei einem bestand eine chronische kompensierte Niereninsuffizienz. Darüberhinaus kam es bei keinem der Patienten zu Komplikationen des postoperativen Verlaufs.

5.5 Zusammenfassung

Es wurden vier Operationsverfahren angewandt. Am häufigsten, bei 71 Patienten (60,2 %) gelangte die Nekroektomie mit verschiedenen Kombinationen von Drainage, Lokalspülung und Peritoneallavage zur Durchführung. Bei 34 Patienten (28,8 %) wurde die Nekroektomie durch eine Pankreas-Jejunum-Anastomose ergänzt. Bei 9 Patienten (7,6 %) wurde eine Pankreasresektion, bei 4 Patienten (3,4 %) lediglich eine Probelaaparotomie vorgenommen.

59 Patienten entwickelten postoperative Komplikationen oder es bestanden schwere präoperative Komplikationen fort. Am häufigsten wurde der postoperative Verlauf durch eine Nieren- und Lungeninsuffizienz kompliziert (33 Patienten), die meist gemeinsam auftraten (19 Patienten). Die nächsthäufige Verlaufs-komplikation war die Sepsis (21 Patienten), gefolgt von einem Abszeß (17 Patienten).

Bei 18 Patienten mußten insgesamt 25 Relaparotomien durchgeführt werden.

Die Inzidenz postoperativer Komplikationen war positiv mit dem Ausmaß der Pankreasnekrose der Patienten korreliert. Die Dauer des postoperativen Klinikaufenthalts betrug 10 - 212, der Median 36,5 Tage; sie korrelierte ebenfalls mit der Ausdehnung der Pankreasnekrotisierung.

Die Kliniksletalität, 33,9 % bei dem Patientenkollektiv, war nach Nekroektomie mit 42,3 % relativ hoch; das Verfahren wurde bei 25 von 30 Patienten mit subtotaler und Totalnekrose des Pankreas angewandt.

Der Operationserfolg war besser, wenn zusätzlich zu der einfachen Drainage oder auch zu der Peritoneallavage eine Lokalspülung des Pankreasbettes durchgeführt wurde; die Letalität war bei 51 Patienten, bei denen die Lokalspülung angewandt worden war, 31,4 % gegenüber 70,0 % bei 20 Patienten, die

ohne diese Spülmethode behandelt wurden.

Bei 10 Patienten wurde intraoperativ eine schwere ödematöse Pankreatitis vorgefunden. Diese Patienten konnten nach relativ kurzem postoperativen Klinikaufenthalt, Median 25,0 Tage, entlassen werden. Außer einer kurzfristigen akuten Niereninsuffizienz bei zwei Patienten traten keine Komplikationen des postoperativen Verlaufs ein.

6 AUSMASS DER NEKROSEN ALS MORBIDITÄTSFAKTOR¹⁾

Intraoperativ wurde eine Nekrose von 30 Prozent des Pankreas bei 38 Patienten (32,2 %), eine Nekrose von 50 Prozent bei 50 Patienten (42,4 %), eine subtotale bei 16 (13,6 %) und eine Totalnekrose bei 14 Patienten (11,9 %) diagnostiziert (Tabelle 22).

Tabelle 22: Klassifizierung der Patienten nach vier Graden der Nekrosenausdehnung

Nekroseausmaß	Patientenanzahl	Patientenanteil
30 % Nekrose *)	38	32,2 %
50 % Nekrose	50	42,4 %
Subtotale Nekrose	16	13,6 %
Totalnekrose	14	11,9 %

*) Minimalnekrose enthalten, vgl. Tabelle 8

6.1 Ätiologie

Die ätiologischen Faktoren zeigten keine wegweisende Beziehung zu der Ausdehnung der Nekrotisierungsprozesse (Tabelle 23).

¹⁾ In einigen Tabellen erscheinen vergleichshalber die zehn Patienten mit schwerer ödematöser Pankreatitis.

Tabelle 23: Ätiologie bei schwerem Ödem und verschiedenem Nekroseausmaß

Pathomorph. Befund	Ä t i o l o g i e									
	alkoholisch		biliär		traumatisch		postoperat.		unklar	
	Pat.n	%	Pat.n	%	Pat.n	%	Pat.n	%	Pat.n	%
Ödem	3	30,0	4	40,0	-		1	10,0	2	20,0
30 % Nekrose	22	57,9	2	5,3	1	2,6	2	5,3	11	28,9
50 % Nekrose	29	58,0	9	18,0	1	2,0	3	6,0	8	16,0
Subtotale Nekrose	6	37,5	6	37,5	-		-		4	25,0
Totalnekrose	9	64,3	2	14,3	1	7,1	-		2	14,3

6.2 Biologische Daten. Begleitkrankheiten

Bei Patienten mit Partialnekrosen stieg das Lebensalter in positiver Korrelation an. Die Patienten mit Totalnekrose und diejenigen mit ödematöser Pankreatitis waren jünger (Tabelle 24).

Tabelle 24: Alter der Patienten bei schwerem Ödem und verschiedenem Nekroseausmaß (Jahre, Median)

Pathomorphologischer Befund	Alter
Ödem	37,0
30 % Nekrose	41,0
50 % Nekrose	42,8
Subtotale Nekrose	50,5
Totalnekrose	39,0

Das Verhältnis männlicher und weiblicher Patienten war bei allen Nekrosegraden annähernd gleich und entsprach der Verteilung bei dem Kollektiv (♂ 65,3 %, ♀ 34,7 %).

Tabelle 25: Verteilung der Geschlechter bei schwerem Ödem und verschiedenem Nekroseausmaß

Pathomorphol. Befund	Männer		Frauen	
	n	%	n	%
Ödem	5	50,0	5	50,0
30 % Nekrose	23	60,5	15	39,5
50 % Nekrose	34	68,0	16	32,0
Subtotale Nekrose	10	62,5	6	37,5
Totalnekrose	10	71,4	4	28,6

Das Risiko größerer Nekrosenausdehnung scheint bei Patienten mit Übergewicht höher zu sein. Der insgesamt mit der Nekrosenausdehnung korrelierte Anteil von Patienten mit Übergewicht wies bei der Totalnekrose mit 78,6 % eine erhebliche Zunahme gegenüber den Partialnekrosen auf (Tabelle 26).

Tabelle 26: Körpergewicht bei schwerem Ödem und verschiedenem Nekroseausmaß

Pathomorph. Befund	Übergewicht		Idealgewicht		Untergewicht	
	Pat.n	%	Pat.n	%	Pat.n	%
Ödem	5	50,0	3	30,0	2	20,0
30 % Nekrose	15	39,5	5	13,2	18	47,4
50 % Nekrose	24	48,0	8	16,0	18	36,0
Subtotale Nekrose	9	56,2	4	25,0	3	18,8
Totalnekrose	11	78,6	1	7,1	2	14,3

Ein weiterer Risikofaktor mit positiver Korrelation zu der Ausdehnung der Partialnekrosen, weniger zur Totalnekrose - entsprechend der Alterskorrelation - waren schwere akute oder chronische Begleitkrankheiten (vgl. Tabelle 6). Sie bestanden bei 7,9 % (n=3) der Patienten mit 30 %iger Nekrose, bei 24,0 % (n=12) der Patienten mit 50 %iger Nekrose, bei 50,0 % (n=8) der Patienten mit subtotaler und bei 35,7 % (n=5) der Patienten mit Totalnekrose sowie bei 30,0 % (n=3) der Patienten mit schwerer ödematöser Pankreatitis.

6.3 Klinische und Laborbefunde

Die Tabellen 27 und 28 zeigen die absoluten und relativen Häufigkeiten von 28 klinischen und Laborparametern, die bei der Diagnostik und Therapie der akuten Pankreatitis von Bedeutung sind. Es wurden zusätzlich die chronische Niereninsuffizienz und der Diabetes mellitus in die Tabellen aufgenommen.

Das charakteristische Befundspektrum jeder Patientengruppe, das heißt, die Befunde, die bei mindestens 50 % der Patienten bestanden, zeigt die Tabelle 29. Ihre Anzahl nahm mit der Ausdehnung der Nekrosen zu. Die Aufstellung zeigt deutlich die diagnostische Bedeutung der Parameter Leukozytose und Hyperglykämie für schwere sowohl serös wie nekrotisierend entzündliche Prozesse im Pankreas. Sie traten, mit ansteigender Häufigkeit, bei Patienten mit Ödem, subtotaler und Totalnekrose auf und waren bei Ödem und subtotaler Nekrose die einzigen über den Abdominalbefund hinausgehenden Befunde. Bei Patienten mit 50 %iger Nekrose war die Leukozytose der einzige Parameter, der über den Abdominalbefund hinaus vorlag. Bei 30 %iger Nekrose bestanden nur abdominaler Druck- und Spontanschmerz.

Die Patienten mit einer Totalnekrose wiesen in diesem Häufigkeitsbereich neben den genannten Befunden Fieber, Erhöhung des Serum-Kreatinin, metabolische Acidose, Hypocalzämie, eine Hyperglykämie von über 150 mg/dl, Ileus und Brechreiz auf.

Tabelle 27: Klinische und Laborbefunde bei schwerer ödematöser Pankreatitis und Nekrosen verschiedenen Ausmaßes (präoperativ). Absolute Häufigkeiten und Fehlquoten

Befund	Ödem Pat.n	N=10 FQ % ¹⁾	30 % Pat.n	N=38 FQ %	50 % Pat.n	N=50 FQ %	Subtotal Pat.n	N=16 FQ %	Total Pat.n	N=14 FQ %
bauchschmerzen	10		31		44		14		14	
Brechreiz	3		11		22		6		9	
Abwehrspannung	5		10		23		7		11	
Druckschmerz	10		32		46		15		14	
Palp. Oberbauchtumor	5		13		23		9		5	
Amylasämie > 350 U/l	4		14		14		7		5	
Leukozytose (>10000/cmm) ²⁾	5		11		31		10		12	
Leukozytose (>12000/cmm)	4		11		22		9		10	
Fieber (t > 37,5°C)	3		5		19		7		11	
Hyperglykämie (>120 mg/dl) ²⁾	5		10		18		11		10	
Hyperglykämie (>150 mg/dl) ³⁾	2		4		10		7		8	
Hypocalzämie (<2 mmol/l)	1	60,0	4	10,5	14	14,0	7	6,3	7	7,1
LDH-Erhöhung (>250 U/l)	1	60,0	3	39,5	10	44,0	4	50,0	5	50,0
SGOT-Erhöhung (>20 U/l)	-	10,0	4		11		5	12,5	6	
SGPT-Erhöhung (>25 U/l)	1	10,0	5		14		5	12,5	5	
Hyperbilirubinämie (>1,2 mg/dl)	2	10,0	3		12		2	18,8	3	21,4
Serum-Kreatinin (>1,4 mg/dl) ⁴⁾	2		2		8		7		8	
pO _{2a} < 60 Torr	-		1		2		1		5	
p syst < 80 mmHg	-		1		3		1		3	
pCO _{2a} < 30 Torr	1		1		7		1		6	
Base Excess > -5 mVal/l	1		1		8		1		7	
Ileus	1		2		6		-		7	
Gastroint. Blutung	-		-		5		3		2	
Encephalopathie	1		1		4		1		3	
Pleuraerguß	1		5		8		5		1	
Pneumonie	-		-		5		-		-	
Hämorrhag. Ascites	-		1		2		-		5	
Milzvenenthrombose	-		3		5		2		-	
Chron.komp.Niereninsuf. ¹⁾	-		-		1		1		1	
Chron. NI, dialysepf. ¹⁾	-		-		1		1		1	
Diabetes mellitus	-		7		7		2		-	

¹⁾ Fehlquote ²⁾ Frequenz des höheren pathologischen Wertes enthalten

³⁾ entgleister Diabetes mellitus enthalten

⁴⁾ Chronische Niereninsuffizienz nicht enthalten, s. Tabellenende

Tabelle 28: Klinische und Laborbefunde bei schwerer ödematöser Pankreatitis und Nekrosen verschiedenen Ausmaßes (präoperativ). Relative Häufigkeiten, Korrelationskoeffizienten der Nekrosenreihe

Befund	Ödem N=10 Patienten %	30 % N=38 Patienten %	50 % N=50 Patienten %	Subtotal N=16 Patienten %	Total N=14 Patienten %	Korrelations- Koeffizient V ¹⁾
Bauchschmerzen	100,0	81,6	88,0	87,5	100,0	
Übelkeit	30,0	29,0	44,0	37,5	64,3	
Abwehrspannung	50,0	26,3	46,0	43,8	78,6	0,3
Druckschmerz	100,0	84,2	92,0	93,8	100,0	
Palp. Oberbauchtumor	50,0	34,2	46,0	56,3	35,7	
Amylasämie	40,0	36,8	28,0	43,8	35,7	
Leukozytose (>10000/cmm) ²⁾	50,0	29,0	62,0	62,5	85,7	0,4
Leukozytose (>12000/cmm)	40,0	29,0	44,0	56,3	71,4	0,3
Fieber (t>37,5°C)	30,0	13,2	38,0	43,8	78,6	0,4
Hyperglykämie (>120 mg/dl) ²⁾	50,0	26,3	36,0	68,8	71,4	0,4
Hyperglykämie (>140 mg/dl)	20,0	10,5	20,0	43,8	57,1	0,5
Hypocalcämie (<2 mmol/l) ³⁾	10,0	10,5	28,0	43,8	50,0	0,3
LDH-Erhöhung (>250 U/l)	10,0	7,9	20,0	25,0	35,7	
SGOT-Erhöhung (>20 U/l)	-	10,5	22,0	31,3	42,9	0,3
SGPT-Erhöhung (>25 U/l)	10,0	13,2	28,0	31,3	35,7	
Hyperbilirubinämie (>1,2 mg/dl)	20,0	7,9	24,0	12,5	21,4	
Serum-Kreatinin (>1,4 mg/dl) ⁴⁾	20,0	5,3	16,0	43,8	57,1	0,4
pO _{2a} <60 Torr	-	2,6	4,0	6,3	35,7	0,4
p syst <80 mmHg	-	2,6	6,0	6,3	21,4	
pCO _{2a} <30 Torr	10,0	2,6	14,0	6,3	42,9	0,4
Base Excess > -5 mVal/l	10,0	2,6	16,0	6,3	50,0	0,4
Ileus	10,0	5,3	12,0	-	50,0	0,4
Gastroint. Blutung	-	-	10,0	18,8	14,3	
Enzephalopathie	10,0	2,6	8,0	6,3	21,4	
Pleuraerguß	10,0	13,2	16,0	31,3	7,1	
Pneumonie	-	-	10,0	-	-	
Hämorrhag. Ascites	-	2,6	4,0	-	35,7	0,4
Milzvenenthrombose	-	7,9	10,0	12,5	-	
Chron.komp.Nierenins.	10,0	-	2,0	6,3	7,1	
Chron.NI, dialysepf.	-	-	2,0	6,3	7,1	
Diabetes mellitus	-	18,4	14,0	12,6	-	

¹⁾ $V \geq 0,8 = x \leq 1$ hohe Korrelation, $V \geq 0,3 = x \leq 0,7$ Korrelation, $V \geq 0 = x \leq 0,2$ keine Korrelation (s. Abschnitt 3.10)

²⁾ - ⁴⁾ s. Tabelle 27

Tabelle 29: Befundkonstellationen (Befundhäufigkeit $\approx 50\%$) bei Patienten mit Ödem und verschiedenen Nekroseausmaß (präoperativ)

Ödem Befund	30 % Nekrose		50 % Nekrose		Subtotale Nekrose		Totalnekrose	
	Pat. %	Befund	Pat. %	Befund	Pat. %	Befund	Pat. %	Befund
Bauchschmerzen	100,0	Druckschmerz	84,2	Druckschmerz	92,0	Druckschmerz	93,8	Druckschmerz 100
Druckschmerz	100,0	Bauchschmerzen	81,6	Bauchschmerzen	88,0	Bauchschmerzen	87,5	Bauchschmerz 100
Abwehrspannung	50,0			Leukozytose ($>10000/\text{cmm}$)	62,0	Hyperglykämie ($>120 \text{ mg/dl}$)	68,8	Leukozytose ($>10000/\text{cmm}$) 85,7
Palp. Tumor	50,0					Leukozytose ($>10000/\text{cmm}$)	62,5	Abwehr- spannung 78,6
Leukozytose ($>10000/\text{cmm}$)	50,0					Leukozytose ($>12000/\text{cmm}$)	56,3	Fieber 78,6
Hyperglykämie ($>120 \text{ mg/dl}$)	50,0					palp. Tumor	56,3	Hyperglykämie ($>120\text{mg/dl}$) 71,4
								Leukozytose ($>12000/\text{cmm}$) 71,4
								Brechreiz 64,3
								Akute Nieren- insuffizienz 57,1
								Hyperglykämie ($>150\text{mg/dl}$) 57,1
								Hypocalzämie 50,0
								Metab.Acidose 50,0
								Ileus 50,0

Zusätzlich bei Klinikaufnahme:

Serumamylase	70,0	Serumamylase	50,0	Serumamylase	54,0	Serumamylase	56,3	Serumamylase	57,1
--------------	------	--------------	------	--------------	------	--------------	------	--------------	------

Die abdominelle Symptomatik war bei ödematöser Pankreatitis stärker ausgeprägt als bei 30- und 50 %igen Nekrosen.

Die Aufstellung gilt für den Zeitpunkt der Operation; bei der Aufnahme in die Klinik bestand darüber hinaus bei 50 bis 57 % der Patienten aller Nekrosegrade und bei 70 % der Patienten mit ödematöser Pankreatitis eine Amylasämie.

6.3.1 Korrelation von Nekroseausmaß und klinischen und Laborparametern

Wie aus Tabelle 28 ersichtlich, wiesen alle Parameter - außer der gastrointestinalen Blutung, dem palpablen Oberbauchtumor, dem Pleuraerguß, der Amylasämie und der Milzvenenthrombose - einen mehr oder weniger stark ausgeprägten Anstieg der Frequenz zu einem Maximum bei der Patientengruppe mit Totalnekrose auf. Eine im strengen Sinn statistisch relevante Korrelation, definiert als $V \geq 0,8$ zu dem Ausmaß der Nekrose zeigte jedoch keiner der Parameter. Um ein objektives Maß der diagnostischen Wertigkeit der Parameter im Hinblick auf die Nekrosenausdehnung zu gewinnen, wurde der Bereich $V \geq 0,3 = x \leq 0,7$ herangezogen. Dieser galt für 14 Parameter. Den höchsten Korrelationsgrad wies die Hyperglykämie von über 150 mg/dl Blutzucker auf.

Neun dieser Parameter zeigten eine kontinuierliche Häufigkeitszunahme von der 30 %igen zur Totalnekrose. Es waren in der Reihenfolge des Wertes von V (vor Abrundung):

Hyperglykämie ($> 150 \text{ mg/dl}$)	(V=0,5)
---	---------

Akute Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin $> 1,4 \text{ mg/dl}$)	(V=0,4)
--	---------

Fieber ($t > 37,5^\circ\text{C}$)	
-------------------------------------	--

Leukozytose ($> 10000/\text{cmm}$)	
--------------------------------------	--

Hyperglykämie ($> 120 \text{ mg/dl}$)	
---	--

Abwehrspannung	(V=0,3)
----------------	---------

Hypocalzämie ($< 0,2 \text{ mmol/l}$)	
---	--

Leukozytose ($> 12000/\text{cmm}$)	
--------------------------------------	--

SGOT-Erhöhung ($> 20 \text{ U/l}$)	
--------------------------------------	--

Die anderen fünf Parameter wiesen bei Partialnekrosen eine geringe, bei der Totalnekrose eine große Häufigkeit auf; dies waren:

Ileus	(V=0,4)
-------	---------

Hämorrhagischer Ascites	
-------------------------	--

Metabolische Acidose ($\text{BE} > -5 \text{ mmol/l}$)	
--	--

Respiratorische Alkalose ($\text{pCO}_{2a} < 30 \text{ Torr}$)	
--	--

Lungeninsuffizienz ($\text{pO}_{2a} < 60 \text{ Torr}$)	
---	--

Zur Veranschaulichung, insbesondere der Symptomatologie bei schwerer ödematöser Pankreatitis im Vergleich zu derjenigen bei Nekrosen verschiedenen Ausmaßes, sind die Befundhäufigkeiten einiger Parameter in den Abbildungen 3 und 4 in Blockdiagrammen dargestellt.

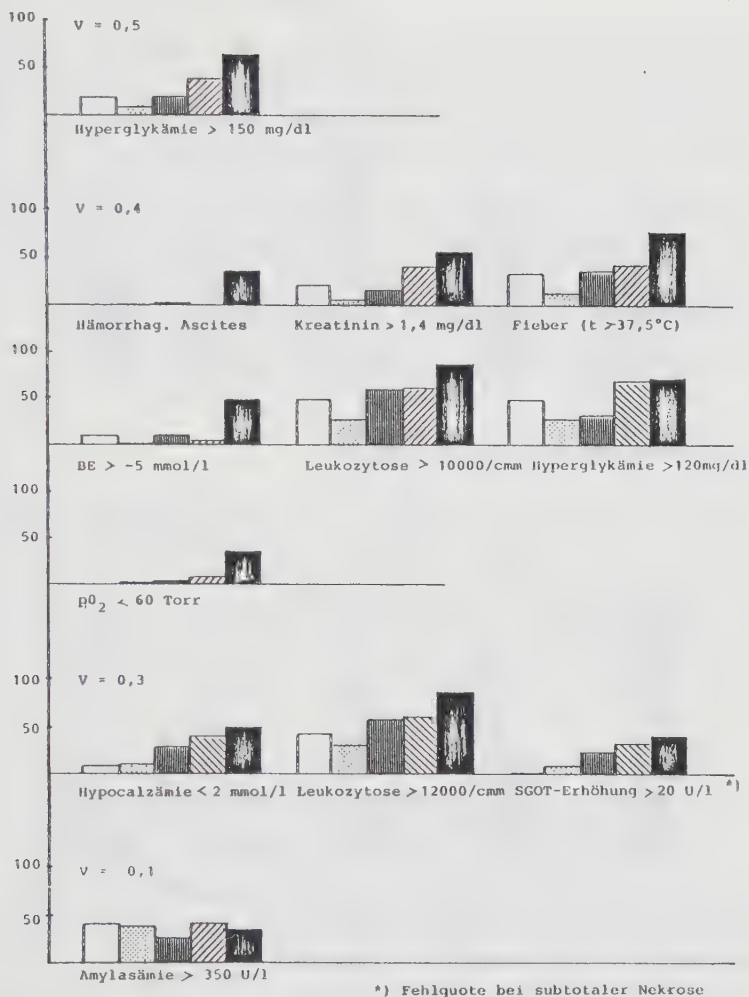


Abbildung 3: Klinische und Laborparameter und Korrelationsgrad zu dem Ausmaß der Nekrose (präoperativ)
 Reihenfolge der Parameter nach Höhe des Korrelationseffizienten vor Abrundung
Abszisse: Pathomorphologische Befunde; Säulenfolge: Ödem, 30 %-Nekrose, 50 %-Nekrose, subtotale Nekrose, Totalnekrose.
 Der Korrelationskoeffizient gilt nur für die Nekrosen.
Ordinate: Anteil der Patienten mit positivem Befund

Erwähnenswert ist die Beziehung der in den Tabellen 27 und 28 mitangeführten chronischen Krankheiten zu den Patientengruppen. Ein Diabetes mellitus bestand nur bei Patienten mit Partialnekrosen und war hier negativ mit dem Nekroseausmaß korreliert.

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz hatten 50 %ige, subtotale und Totalnekrosen. Eine chronische Niereninsuffizienz lag bei 6 von 80 Patienten (7,5 %) mit Nekrotisierung des Pankreas von mehr als 30 Prozent vor.

6.3.2 Fehlquoten von Laborwerten

Fehlquoten von über 5 % lagen bei der Hypocalcämie in tolerabler Verteilung, bei der LDH-, SGOT- und SGPT-Erhöhung sowie der Hyperbilirubinämie jedoch gehäuft bei der subtotalen beziehungsweise bei der subtotalen und der Totalnekrose vor, so daß Korrelationsberechnungen dieser Parameter nicht als zuverlässig anzusehen sind (Tabelle 27).

6.4 Klinische Schweregrade nach Schönborn und Kümmerle (57, 58, 95)

Wenn man das Spektrum klinischer Schweregrade der Patienten mit Pankreasödem und verschiedenen weit fortgeschrittener Nekrotisierung bei Klinikaufnahme und präoperativ vergleicht, ergeben sich Aufschlüsse im Hinblick auf die Dynamik des jeweiligen Krankheitsverlaufs. Das Pankreasödem präsentiert sich in der graphischen Darstellung (Abbildung 5) als diejenige Verlaufsform, die am besten auf die präoperative Behandlung ansprach; der Schweregrad III ging deutlich zugunsten von I und II zurück. Bei 30 %iger Nekrose bestand präoperativ eine gleiche, bei 50 %iger Nekrose eine nicht nennenswert veränderte Anteiligkeit an den Schweregraden.

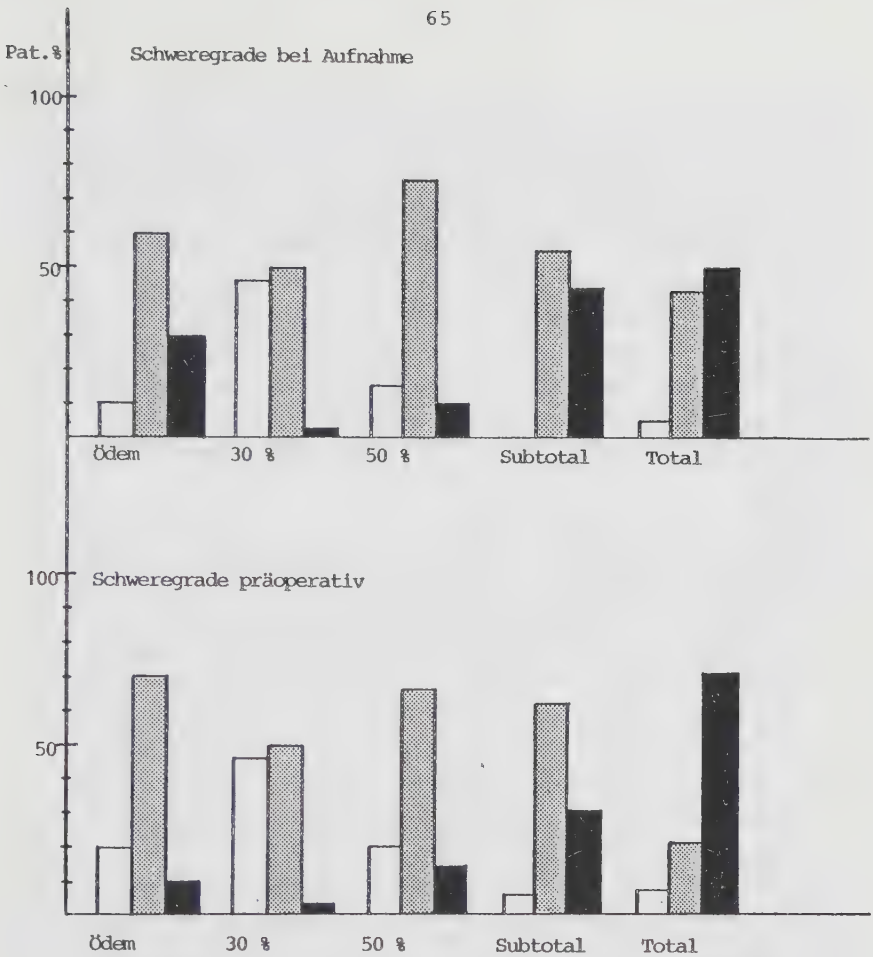


Abbildung 4: Klinische Schweregrade bei der Aufnahme und vor der Operation

Weiß: Schweregrad I
 Grau: Schweregrad II
 Schwarz: Schweregrad III

Bei Patienten mit subtotaler Nekrose war als Ausdruck eines gewissen Ansprechens auf die konservative Therapie ein Rückgang des Schweregrades III zugunsten der Schweregrade I und II zu verzeichnen, jedoch in geringerem Umfang als bei Patienten mit ödematöser Pankreatitis. Bei Patienten mit Totalnekrose ergab sich eine deutliche Zunahme des Schweregrades III und Abnahme des Schweregrades II. Die dynamischen Verlaufsformen waren also die Totalnekrose mit hoher Verschlechterungsrate bei kürzester präoperativer Liegezeit (6,5 Tage; Median) und die ödematöse Pankreatitis mit hoher Besserungsrate bei nächstfolgender kürzester präoperativer Liegezeit (12,5 Tage; Median).

Die Säulen in Abbildung 5 zeigen, daß die einzelnen pathomorphologischen Befunde in vielfältiger Weise klinisch in Erscheinung traten. Jedoch bewegten sich die Hauptanteile mit zunehmendem Nekroseausmaß von den Schweregraden I und II zum Schweregrad III hin. Patienten mit 30 %iger Nekrose waren zum Zeitpunkt der Operation zu 47,4 % dem Schweregrad I und zu 50,0 % dem Schweregrad II zuzuordnen. Bei 50 %iger Nekrose wies der Hauptanteil der Patienten (66,0 %) ein klinisches Bild des Schweregrades II auf, bei subtotaler Nekrose taten dies 62,5 % der Patienten, wobei mit 31,2 % der schwere Krankheitsverlauf, den der Schweregrad III erfaßt, in den Vordergrund trat; dieser lag bei 71,4 % der Patienten mit Totalnekrose vor. Die schwere ödematöse Pankreatitis trat hauptsächlich unter dem Bild des Schweregrades II auf.

6.5 Beschaffenheit des Pankreasparenchyms

Bei unversehrtem Pankreasparenchym breiteten sich die Nekrosen weiter aus. Während bei Ausbildung einer 30 %igen Nekrose noch 65,8 % der Patienten einen chronischen Parenchymschaden aufwiesen, hatte sich eine subtotale Nekrose in 81,2 % der Fälle in intaktem Parenchym gebildet. In den Fällen von Total-

nekrosen gehen wir davon aus, daß intaktes Parenchym zugrunde gelegen hat. Die intraoperative Inspektion konnte keinen Aufschluß mehr geben, doch ist die Tendenz deutlich, es gibt entsprechende Aussagen in der Literatur (3) und es lagen anamnestisch keine gegenteiligen Angaben vor (Tabelle 30).

Tabelle 30: Ausmaß der Nekrosen und Parenchymzustand

Nekrose	Intaktes Parenchym (ANP) *		Fibrosiertes Parenchym (CNP) *	
	Pat.n	%	Pat.n	%
30 %	13	34,2	25	65,8
50 %	25	50,0	25	50,0
Subtotal	13	81,2	3	18,8
Total	14	100,0	-	

* Siehe Abschnitt 3.6.2

6.6 Extrapankreatische Nekrosenausbreitung

Nur bei 27,1 % der Patienten war der Nekrotisierungsprozeß auf den Pankreasbereich beschränkt. Bei 72,9 % fanden sich Nekrose-massen im retroperitonealen Raum (Tabelle 31). Extrapankreatische Nekrosen (EPN) korrelierten positiv mit dem Ausmaß der Pankreasnekrose, Nekrosehöhlen, das heißt, weniger aggressive extrapankreatische Nekrotisierungsprozesse, traten häufiger bei den Partialnekrosen kleineren Umfangs auf. Die Abbildung 6 zeigt die Ausbreitungsrichtungen extrapankreatischer Nekrotisierung.

Tabelle 31: Extrapankreatische Nekrosenausbreitung

Nekrose	N	Extrapankreatische Nekrosen (EPN)		Extrapankreatische Nekrosehöhlen		Keine extrapan- kreatische Nekrose	
		Pat.n	%	Pat.n	%	Pat.n	%
30 %	38	9	23,7	12	31,6	17	44,7
50 %	50	23	46,0	16	32,0	11	22,0
Subtotal	16	11	68,8	2	12,5	3	18,8
Total	14	12	85,7	1	7,1	1	7,1
Insgesamt	118 *	55	46,6	31	26,3	32	27,1
* Letalität %		50,9		12,9		25,0	

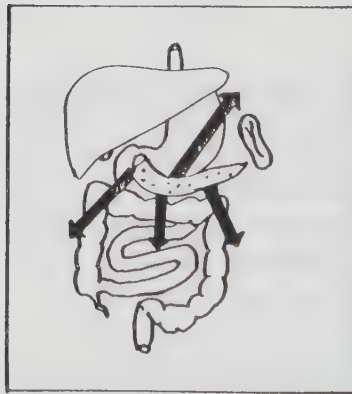


Abbildung 5: Ausbreitungsrichtungen extrapankreatischer Nekrosen

Die Ausbreitung erfolgt in vier Richtungen: in das Quercolonmesenterium, hinter Colon ascendens und descendens und in Richtung des linksseitigen Zwerchfells

6.7 Bildung hämorrhagischer Nekrosen

Eine hämorrhagische Nekrose im makroskopischen Sinn lag bei 17,0 % der Patienten vor (Tabelle 32). Die mit Abstand höchste Inzidenz hämorrhagischer Nekrotisierung bestand bei Patienten mit Totalnekrose des Pankreas.

Tabelle 32: Hämorrhagische Nekrosen

Nekrose	Patientenanzahl	Patientenanteil
30 %	2	5,3
50 %	8	16,0
Subtotal	2	12,5
Total	8	57,1
Insgesamt *	20	17,0

* Letalität % bei hämorrhagischer Nekrose: 75,0

Letalität % bei nicht-hämorrh. Nekrose: 25,5

6.8 Zeitdauer der Symptomatik

113 Patienten (95,8 %) klagten über Bauchschmerzen, 81 Patienten (71,7 %) bezeichneten die Intensität der Schmerzen als sehr stark.

Es bestand eine negative Korrelation zwischen der Dauer von Schmerzen vor Aufnahme in die Klinik und dem bei der Operation vorgefundenen Ausmaß der Pankreasnekrose (Tabelle 33). Je größer die Nekrose war, desto zeitiger hatten die Patienten die Klinik aufsuchen müssen; innerhalb von 24 Stunden nach Einsetzen der Schmerzen hatten dies 43,8 % der Patienten mit

subtotaler, 71,4 % der Patienten mit Totalnekrose getan (Tabelle 33).

Hierbei haben natürlich noch andere Symptome mitgewirkt; als Exponent der Gesamtsymptomatik vermittelt der Schmerz jedoch ein Bild von der Entwicklungsgeschwindigkeit der Erkrankung.

Tabelle 33: Dauer von Bauchschmerzen vor Aufsuchen der Klinik

Pathomorphol. Befund	Tage (Median)	24 Stunden (Patienten)
Ödem	6,8	20,0 %
30 %	10,3	10,5 %
50 %	3,3	26,0 %
Subtotal	0,4	43,8 %
Total	0,2	71,4 %

6.9 Letalität

Es bestand eine signifikante Abhängigkeit der Letalität bei nekrotisierender Pankreatitis von der Ausdehnung der Pankreasnekrose im Sinne einer positiven Korrelation ($p < 0,0001$ nach Chi-Quadrat-Test) (Tabelle 34).

Tabelle 34: Ausmaß der Nekrosen und Letalität

	30 %	N e k r o s e		
		50 %	Subtotal	Total
Gesamtzahl der Patienten	38	50	16	14
Überlebt n	36	32	7	3
Gestorben n	2	18	9	11
Letalität	5,3 %	36,0 %	56,3 %	78,6 %

Die Letalität war bei den einzelnen pathomorphologischen Schweregraden in unterschiedlichem Maß von den ätiologischen Faktoren beeinflusst (Inzidenz s. Tabelle 23, Gesamtletalität s. Tabelle 5).

Die höchsten Letalitätsraten bestanden bei Patienten aller Nekrosegrade bei unklarer Ätiologie: bei 30 %-Nekrose 9,1 %, bei 50 %-Nekrose 62,5 %, bei subtotaler und Totalnekrose 100 %. Im Fall einer alkoholischen Ätiologie war die Letalität bei 30- und 50 %-Nekrosen mit 4,6 bzw. 20,7 % relativ niedrig, bei subtotaler und Totalnekrose jedoch 66,7 bzw. 77,8 %. Bei biliärer Ätiologie hatte die subtotale Nekrose eine relativ gute Prognose, die Letalität war 16,7 %, bei Totalnekrose 50 %.

Das Lebensalter hatte bei Patienten mit Partialnekrosen und mit Totalnekrose des Pankreas unterschiedliche prognostische Bedeutung. Während das mittlere Alter (Median) bei Patienten mit letalem Verlauf einer Totalnekrose erheblich niedriger war als bei Überleben der Patienten, 33,3 gegenüber 50,0 Jahre, verliefen Partialnekrosen eher bei alten Patienten letal, Median bei 30 %iger Nekrose 50,5 gegenüber 41,0 Jahre, bei 50 %iger Nekrose 59,5 gegenüber 41,0 Jahre, bei subtotaler Nekrose 61,0 gegenüber 44,0 Jahre.

Auch die Körpergewichtsklassen hatten eine differente Beziehung zu der Letalität der Patienten mit verschiedenem Nekrotisierungsgrad (Tabelle 35).

Bei Patienten mit Nekrosen bis zu 50 Prozent des Pankreas war die Letalität bei Über- und Untergewicht gleich hoch, bei Idealgewicht mäßig niedriger.

Bei Bestehen einer subtotalen Nekrose starben alle Patienten mit Unter- und Idealgewicht, jedoch nur zwei von neun Patienten mit Übergewicht.

Hingegen starben bei Vorliegen von Übergewicht 81,8 % der Patienten mit einer Totalnekrose, bei niedrigem Körpergewicht zwei von drei Patienten.

Tabelle 35: Letaler Krankheitsverlauf in Beziehung zu den Körpergewichtsklassen bei Patienten mit verschiedenem Nekroseausmaß

Nekrose	Übergewicht ⊞ Patienten		Idealgewicht ⊞ Patienten		Untergewicht ⊞ Patienten	
30 %	1	6,7 %	0		1	5,6 %
50 %	9	37,5 %	2	25,0 %	7	38,9 %
Subtotal	2	22,2 %	4	100,0 %	3	100,0 %
Total	9	81,8 %	1	100,0 %	1	50,0 %

Schwere Begleitkrankheiten erhöhten die Letalität bei den betreffenden Patienten mit Partialnekrosen erheblich, bei Patienten mit Totalnekrose unerheblich; die Raten waren bei 30 %iger Nekrose 33,3 %, bei 50 %iger Nekrose 66,7 %, bei subtotaler Nekrose 75,0 % und bei Totalnekrose 80,0 %.

Die den pathobiochemischen und pathophysiologischen Befunden assoziierten Letalitätsraten ließen nach ihrem Auftreten bei den Patienten mit verschiedenem Ausmaß der Nekrose drei Grade prognostischer Wertigkeit erkennen, wobei der Unterschied zwischen der ersten und zweiten Gruppe von Befunden nur diskret war; die Letalitätsraten sind der Tabelle 36 zu entnehmen (vgl. dazu Abschnitt 10.6).

Die Patienten aller Nekrosegrade, die postoperativ starben, hatten die Klinik erheblich früher nach Beginn der akuten Symptomatik, als deren Exponent abdominale Schmerzen angesehen werden können, aufgesucht als die Überlebenden Patienten der jeweiligen Gruppe. Wenn die Klinikaufnahme innerhalb von 24 Stunden nach Schmerzbeginn erfolgt war, bestand deutlich größere Lebensgefahr. Tabelle 37 zeigt den Median der Schmerzdauer und die Letalität bei Einlieferung innerhalb von 24 Stunden.

Tabelle 36: Letalitätseraten pathobiochemischer und pathophysiologischer Befunde bei verschiedenem Ausmaß der Nekrose

Befund	Letalität bei 30 % Nekrose %	Letalität bei 50 % Nekrose %	Letalität bei Subtotaler Nekrose %	Letalität bei Totalnekrose %
Amylasämie	7,1	42,9	71,4	100,0
Leukozytose (>10000/cmm)	9,1	42,0	60,0	83,3
Leukozytose (>12000/cmm)	9,1	36,4	55,6	100,0
Hyperglykämie (>120 mg/dl)	-	38,9	54,6	90,0
LDH-Erhöhung (>250 U/l)	-	30,0	50,0	100,0
SGOT-Erhöhung (>20 U/l)	-	45,6	20,0	66,7
SGPT-Erhöhung (>25 U/l)	-	50,0	20,0	60,0
Hyperbilirubinämie (>1,2 mg/dl)	-	41,7	50,0	100,0
Fieber ($t \geq 37,5^{\circ}\text{C}$)	20,0	42,1	75,0	81,8
Hyperglykämie (>150 mg/dl)	-	60,0	57,1	100,0
Hypocalzämie (≤ 2 mmol/l)	25,0	50,0	71,4	100,0
Serum-Kreatinin ($>1,4$ mg/dl)	50,0	62,5	57,1	100,0
Ileus	-	83,3	(kein Patient)	100,0
Lungeninsuffizienz ($pO_2 \leq 60$ Torr)	100,0	100,0	100,0	100,0
Kreislaufdepression ($\text{Pst} \leq 80$ mmHg)	-	100,0	100,0	100,0
Metabolische Acidose ($\text{BE} > -5$ mmol/l)	100,0	87,5	100,0	100,0
Respiratorische Alkalose ($pCO_2 \leq 30$ Torr)	100,0	87,5	100,0	100,0
Encephalopathie	100,0	100,0	100,0	100,0
Gastrointestinale Blutung (kein Patient)	(kein Patient)	60,0	100,0	100,0

Tabelle 37: Die Schmerzdauer in Beziehung zur Letalität bei Patienten mit verschiedenem Ausmaß der Nekrose

Nekrose	Schmerzdauer vor Aufnahme (Tage, Median)		Letalität bei Schmerzen < 24 Stunden
	Überleb.Pat.	Gestorb.Pat.	
30 %	10,8	1,5	25,0 %
50 %	11,0	2,0	46,2 %
Subtotal	1,1	0,5	85,7 %
Total	1,0	0,1	90,0 %

6.10 Zusammenfassung

In dem Kapitel werden die Frequenzen von ätiologischen, biologischen und Morbiditätsfaktoren sowie die assoziierten Letalitätsraten zu den nach vier Ausdehnungsgraden der Pankreasnekrotisierung klassifizierten Patientengruppen in Beziehung gesetzt.

Das Lebensalter stieg in positiver Korrelation mit den partiellen Nekrosegraden von 41,0 auf 50,5 Jahre (Median) an; es war bei Patienten mit Totalnekrose niedriger, 39,0 Jahre, ebenso bei dem schweren Pankreasödem, 37,0 Jahre.

Desgleichen korrelierten schwere Begleitkrankheiten mit dem Grad der Partialnekrotisierung (7,9 % bis 50,0 %). Sie traten bei Totalnekrose und Ödem nicht so häufig auf wie bei subtotaler Nekrose (35,7 % bzw. 30,0 %).

Übergewicht scheint den Nekrotisierungsprozeß begünstigt zu haben; die Inzidenz von Übergewicht stieg von 39,5 % bei 30 %-Nekrosen auf 78,6 % bei Patienten mit Totalnekrose kontinuierlich an. Jedoch hatte es nur bei Totalnekrose eine prognostisch

ungünstige Bedeutung. In Bezug auf die Letalität wirkte es bei Patienten mit Nekrosen bis 50 % indifferent, bei subtotaler Nekrose überlebten vorwiegend Übergewichtige Patienten, bei Totalnekrose starben jedoch 81,8 % der Patienten mit Übergewicht.

Die präoperativen relativen Häufigkeiten von 14 von 27 klinischen und Laborparametern wiesen eine statistisch schwache bis mittelgradige Korrelation zu der Ausdehnung der Pankreasnekrose im Sinne einer Frequenzzunahme von der Gruppe mit 30 %igen zu der Gruppe mit Totalnekrosen auf. Den höchsten Korrelationsgrad zeigte die Hyperglykämie mit Blutzuckerwerten von über 120 mg/dl.

Fibrotische Parenchymveränderungen hatten den Nekrotisierungsprozeß behindert. Ihre Inzidenz nahm von 65,8 % bei Patienten mit 30 %igen auf 18,8 % bei Patienten mit subtotalen Nekrosen ab.

EPN traten in Korrelation zu der Größenzunahme der Nekrose auf. Dies taten auch die Verlaufsparemeter Geschwindigkeit der Krankheitsentwicklung, Dauer der postoperativen Klinikliegezeit, Inzidenz postoperativer Komplikationen und die Letalität bei den vier Patientengruppen. Die Letalität war statistisch signifikant von der Ausdehnung der Nekrosen abhängig ($p < 0,0001$).

Außer den genannten waren den folgenden Faktoren erhöhte Letalitätsraten assoziiert: der unklaren Ätiologie der Erkrankung, Akuität der Erkrankung, Extrapankreatischen Nekrosenbildung, Hämorrhagie der Nekrose, Parametern von systemischen Organkomplikationen und kurzdauernder Schmerzsymptomatik.

7 DIE MINIMALNEKROSE

Unter den 38 Patienten mit einer Nekrose von 30 Prozent des Pankreas befanden sich elf Patienten (9,3 % des Gesamtkollektivs), bei denen der Durchmesser des nekrotischen Bezirks 3 cm nicht überschritt.

7.1 Ätiologische und biologische Faktoren. Begleitkrankheiten

Die ätiologischen Faktoren waren bei fünf Patienten (45,5 %) Alkoholingestion, bei zwei Patienten (18,2 %) eine biliäre Erkrankung, bei einem Patienten (9,1 %) eine vorausgegangene Operation; sie waren bei drei Patienten unklar (27,2 %).

Die Altersspanne der Patienten war 25 bis 71 Jahre, der Median 45,0 Jahre. Acht Patienten (72,7 %) waren männlichen, drei Patienten (27,3 %) weiblichen Geschlechts. Es bestand bei 4 Patienten (36,3 %) Übergewicht, bei 2 Patienten (18,2 %) Idealgewicht, bei 5 Patienten (45,5 %) Untergewicht.

Eine Patientin hatte ein Carcinom des Meckel'schen Divertikels (9,1 %). Bei einem Patienten bestand ein Narbenbulbus bei rezipdivierenden Ulcera duodeni und abgeheiltem Ulcus ad pyloricum bei einem Patienten eine Ösophagusstenose nach Resektion eines Divertikels.

7.2 Klinische und Laborbefunde. Klinische Schweregrade nach Schönborn und Kümmerle

Es waren neben schweren Abdominalbefunden die Parameter Amylasämie, Leukozytose (Leukozytenzahl $> 10000/\text{cmm}$ und $> 12000/\text{cmm}$), Hyperglykämie (Blutzucker $> 120 \text{ mg/dl}$ und $> 150 \text{ mg/dl}$) und Fie-

Tabelle 38: Klinische und Laborbefunde bei Patienten mit Minimalnekrose

Befund	Patienten	
	n	%
Bauchschmerzen	10	90,9
Brechreiz	6	54,5
Abwehrspannung	5	45,4
Druckschmerz	11	100,0
Palpabler Oberbauchtumor	1	9,1
Amylasämie > 350 U/l	4	36,4
Leukozytose > 10000/cmm	4	36,4
Leukozytose > 12000/cmm	4	36,4
Fieber ($t > 37,5^{\circ}\text{C}$)	2	18,2
Hyperglykämie > 120 mg/dl	4	36,4
Hyperglykämie > 150 mg/dl	1	9,1
Hypocalzämie < 2 mmol/l	-	
LDH-Erhöhung > 250 U/l	-	
SGOT-Erhöhung > 20 U/l	-	
SGPT-Erhöhung > 25 U/l	-	
Hyperbilirubinämie > 1,2 mg/dl	3	27,3
Serum-Kreatinin > 1,4 mg/dl	-	
$pO_{2a} < 60$ Torr	-	
$p_{\text{syst}} < 80$ mmHg	-	
$pCO_{2a} < 30$ Torr	-	
Base Excess > -5 mVal/l	-	
Ileus	1	9,1
Gastronintestinale Blutung	-	
Encephalopathie	-	
Pleuraerguß	-	
Pneumonie	-	
Hämorrhagischer Ascites	-	
Milzvenenthrombose	1	9,1
Chron.komp. Niereninsuffizienz	-	
Chron. NI, dialysepflichtig	-	
Diabetes mellitus ^{*)}	3	27,3

^{*)} entgleist bei einem Patienten, bei Hyperglykämie berücksichtigt

ber ($t > 37,5^{\circ}\text{C}$) in ähnlich hoher Frequenz nachzuweisen wie bei der Gesamtgruppe der Patienten mit 30 %iger Nekrose, eine Hyperbilirubinämie (Gesamtbilirubin i.S. $> 1,2 \text{ mg/dl}$) häufiger. Bei je einem Patienten bestanden ein Ileus und eine Milzvenenthrombose (Tabelle 38).

Drei Patienten (27,3 %) hatten einen Diabetes mellitus, der bei einem der Patienten entgleist war.

Eine Hypocalzämie, LDH-, SGOT- und SGPT-Erhöhung sowie Parameter systemischer Organkomplikationen waren nicht gegeben. Es bestand bei keinem der Patienten eine chronische Niereninsuffizienz.

Das Krankheitsbild entsprach bei fünf Patienten (45,5 %) dem Schweregrad I, bei fünf Patienten dem Schweregrad I - II, bei einem Patienten (9,1 %) dem Schweregrad II nach Schönborn und Kümmerle.

7.3 Besondere pathomorphologische Befunde. Bakteriologischer Status

Bei sieben Patienten (63,3 %) wurde intraoperativ ein chronisch-entzündlicher Parenchymschaden des Pankreas diagnostiziert. Extrapankreatische Nekrosenausdehnung oder Hämorrhagie bestanden nicht.

Bei vier Patienten wurden intraoperativ Abstriche von dem nekrotischen Material entnommen; bei der bakteriologischen Untersuchung wurde in einem Fall eine Besiedlung mit *Proteus* nachgewiesen.

7.4 Dauer der Symptomatik

Die Dauer der akuten Symptomatik, gemessen an dem Einsetzen von abdominalen Schmerzen, bis zur Aufnahme in die Klinik war im Mittel 30 Tage (Median).

7.5 Therapie und Verlauf

Es wurde bei drei Patienten (27,3 %) eine Nekrotektomie, bei einer Patientin zusätzlich eine Dünndarmresektion und bei einem Patienten eine Magen-Resektion nach Billroth II, durchgeführt. Bei vier Patienten (36,4 %) erfolgten eine Nekrotektomie und Pancreas-Jejunum-Anastomosierung, bei zwei Patienten (18,2 %) eine Pankreasresektion und bei zwei Patienten eine Cholecystektomie beziehungsweise Cholecystektomie und Cholecholeduodenostomose zusätzlich zu der Nekrotektomie.

Alle Patienten konnten nach komplikationslosem Verlauf aus der Klinik entlassen werden.

Bei einer Pankreasnekrose dieser Größe gilt die chirurgische Therapie nur dann als indiziert, wenn sich septische oder andere Komplikationen einstellen. Dies war bei dem Patienten mit Keimbesiedlung der Nekrose sowie bei einem Patienten mit Duodenumwandnekrose infolge eines nekrotisierenden Pankreaskopfprozesses und bei einem Patienten mit Pankreasnekrose nach penetrierendem Magenulcus der Fall. Bei den übrigen Patienten wäre mit einer spontanen Rückbildung der Nekrose zu rechnen gewesen. Es konnte jedoch durch die genannten Operationen bei sechs Patienten mit einer CNP und bei zwei Patienten mit Erkrankungen des biliären Systems eine Prävention von Rezidiven erreicht werden.

7.6 Zusammenfassung

Bei elf der 38 Patienten mit einer Nekrose von 30 Prozent des Pankreas bestanden Nekrosen von nicht mehr als 3 cm Durchmesser. Die Ätiologie war in den meisten Fällen (45,5 %) Alkohol-ingestion.

Das mittlere Lebensalter der Patienten war 45,0 Jahre. Es waren mit 72,7 % männliche Patienten relativ stark vertreten. Die Gewichtsklassen verteilten sich entsprechend dem korrelativen Verhalten bei den Nekroseggraden.

Das Spektrum der klinischen und Laborparameter wich insofern von demjenigen der Patienten mit 30 %iger Nekrose ab, als bei keinem der Patienten Parameter systemischer Organkomplikationen bestanden. Die Inzidenz von Diabetes mellitus war mit 27,3 % relativ hoch.

Bei sieben Patienten (63,3 %) wurde ein chronisch-entzündlicher Parenchymschaden diagnostiziert; dies entspricht der Inzidenz von CNP bei der gesamten Patientengruppe mit 30 %iger Nekrose (65,8 %).

Ein besonderes Merkmal der Minimalnekrose war die lange Dauer der Symptomatik vor Aufnahme in die Klinik. Im Mittel hatten Schmerzen 30,0 Tage bestanden, also erheblich länger als bei dem Kollektiv der Patienten mit 30 %iger Nekrose, bei dem sie nach 10,3 Tagen, und bei Patienten mit 50 %iger Nekrose, bei denen sie 3,3 Tage nach Beginn zur Klinikaufnahme geführt hatten.

Alle Patienten wurden nach erfolgter Operation aus der Klinik entlassen.

Die Operation von Nekrosen dieser Größe gilt nur dann als indiziert, wenn septische oder andere Komplikationen auftreten. Dies war bei drei Patienten der Fall. Bei den anderen Patienten konnte durch die Operation eine Rezidivprävention erreicht werden.

8 KLINIK UND PROGNOSE DER CHRONISCHEN NEKROTISIERENDEN PANKREATITIS

Ein chronisch entzündlicher Parenchymschaden des Pankreas wurde bei 53 Patienten (44,9 %) diagnostiziert (s. Abschnitt 3.6.2). Im folgenden werden die Erhebungsergebnisse von Patienten mit chronischer nekrotisierender Pankreatitis (CNP) und akuter nekrotisierender Pankreatitis (ANP) verglichen.

8.1 Nekrosenausprägung

Bei chronischer Pankreatitis hatten sich ganz überwiegend Teilnekrosen von maximal 50 Prozent der Drüse, lediglich bei drei Patienten eine subtotale Nekrose gebildet (Tabelle 39).

Tabelle 39: Einfluß des Parenchymzustandes auf die Nekrosenausdehnung

Patienten		Nekrosegrad:		Subtotal	Total
		30 %	50 %		
CNP	n	25	25	3	-
	%	47,2	47,2	5,7	-
	Let.	8,0 %*	28,0 %	33,3 %	-
ANP	n	13	25	13	14
	%	20,0	38,5	20,0	21,5
	Let.	-	44,0 %	61,5 %	78,6 %

* Zwei Patienten mit letalem Verlauf:

33jähriger alkoholkranker Patient, der nach subtotaler Pankreasresektion einen intraabdominellen Abszeß entwickelte und an einer Sepsis starb, 68jährige Patientin, die mit akutem Nierenversagen in die Klinik aufgenommen wurde. Postoperativ trat eine Lungeninsuffizienz hinzu; Exitus letalis im Schock. Bei der Sektion zeigte sich, daß die Pankreasnekrotisierung von dem lokalen Prozeß aus sich disseminiert über das gesamte Pankreas ausgebreitet hatte.

Wenn intaktes Parenchym bestand, hatten sich am häufigsten Nekrosen von 50 Prozent der Drüse (25 Patienten) und zu etwa gleichen Teilen 30 %ige, subtotale (je 13 Patienten) und Totalnekrosen (14 Patienten) entwickelt.

Eine extrapankreatische Ausbreitung des Nekrotisierungsprozesses fand sich bei 35 Patienten (66,0 %) mit CNP und bei 51 Patienten (78,5 %) mit ANP, inkapsuliert bei 20 Patienten mit CNP und 11 Patienten mit ANP.

Eine hämorrhagische Nekrose bestand bei 7 Patienten mit CNP (13,2 %) und bei 13 Patienten mit ANP (20,0 %).

8.2 Ätiologie

Bei den Patienten mit CNP herrschte signifikant die hohe Alkoholingestion als ätiologischer Faktor vor (73,6 %). 11,3 % der Patienten hatten eine biliäre, 15,1 % eine unklare Ätiologie der CNP (Tabelle 40).

Auch bei ANP überwog die alkoholische Ätiologie, mit 41,5 % der Patienten jedoch in geringerem Maße. Relativ stärker als bei CNP waren mit 20,0 % die biliäre und insbesondere mit 26,2 % die unklare Ätiologie vertreten. Die drei Erkrankungen nach stumpfem Abdominaltrauma und die fünf Erkrankungen nach vorausgegangener Operation entwickelten sich bei Patienten mit intaktem Pankreasparenchym.

Tabelle 40: Ätiologische Faktoren bei CNP und ANP

	CNP			ANP		
	Pat.n	%	let. %	Pat.n	%	let. %
Alkohol	39	73,6	12,8	27	41,5	48,2
biliär	6	11,3	50,0	13	20,0	30,8
traumatisch	-	-	-	3	4,6	33,3
postoperativ	-	-	-	5	7,7	40,0
unklar	8	15,1	25,0	17	26,2	47,1

8.3 Biologische Daten. Begleitkrankheiten

Die Patienten mit CNP waren jünger (Median 40,4 Jahre) als die Patienten mit ANP (Median 48,3 Jahre).

Bei CNP war der Anteil männlicher Patienten (71,7 %), bei ANP der Anteil weiblicher Patienten (40,0 %) im Vergleich zu der Gesamtverteilung relativ hoch (Tabelle 41).

Tabelle 41: Geschlechterverteilung bei CNP und ANP

	Männliche Patienten		weibliche Patienten	
	n	%	n	%
CNP	38	71,7	15	28,3
		Let. 21,1 %		Let. 13,3 %
ANP	39	60,0	26	40,0
		Let. 41,0 %		Let. 53,8 %

Patienten mit CNP hatten mehrheitlich Untergewicht beziehungsweise zu 60,4 % geringes Körpergewicht, während 58,5 % der Patienten mit ANP Übergewicht aufwiesen (Tabelle 42).

Tabelle 42: Verteilung der Körpergewichtsklassen bei CNP und ANP

Patienten	Übergewicht	Idealgewicht	Untergewicht
n	21	6	26
CNP %	39,6	11,3	49,1
Let. %	19,5	0	23,1
n	38	12	15
ANP %	58,5	18,5	23,1
Let. %	44,7	58,3	40,0

Schwere akute oder chronische Begleitkrankheiten bestanden bei 17,0 % der Patienten mit CNP (n=9) und bei 29,2 % der Patienten mit ANP (n=19).

8.4 Klinische und Laborbefunde

Tabelle 43 zeigt die absoluten und relativen Frequenzen pathologischer Befunde sowie die Fehlquoten und den Korrelationskoeffizienten Phi (vgl. Abschnitt 3.10, Seite 35).

Die relativen Häufigkeiten der erhobenen Befunde bewegten sich - wenn man mit der Tabelle 28, Befunde bei verschiedenen Nekroseausmaßen, vergleicht - bei Patienten mit CNP im Bereich zwischen denjenigen bei 30- und bei 50 %iger Nekrose, bei Patienten mit ANP im Bereich derjenigen bei subtotaler Nekrose. Dies entspricht der Anteiligkeit der Nekroseggrade bei der jeweiligen morphologischen Form der nekrotisierenden Pankreatitis. Die Symptomatik bei CNP und ANP unterschied sich also nur quantitativ. Bei ANP waren pathologische Befunde 10 bis 20 %, lediglich eine akute Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin >1,4 mg/dl) und eine Hyperglykämie (Blutzucker >120 mg/dl) mehr als 20 % häufiger; letztere korrelierten laut statistischer Berechnung mit der ANP¹⁾. Diabetes mellitus und Milzvenenthrombose traten bei CNP häufiger auf.

Das charakteristische Befundspektrum (Befundhäufigkeit ≥ 50 %) der Patienten mit CNP und ANP (Tabelle 44) verdeutlicht den oben genannten Bezug von klinischem Bild und zugrundeliegenden Nekroseggraden. Wie bei 30 %iger Nekrose traten bei CNP nur abdominaler Druck- und Spontanschmerz bei mindestens 50 % der Patienten auf, andere Befunde weniger häufig.

¹⁾ $p < 0,001$ und $p < 0,01$ lt. Chi-Quadrat-Test

Tabelle 43: Klinische und Laborbefunde präoperativ bei Patienten mit CNP und ANP. Korrelation

Befund	CNP (n=53)				ANP (n=65)				Korrelations- Koeffizient Phi
	Pat.n	FQ ¹⁾	Pat.%	Let.%	Pat.n	FQ ¹⁾	Pat.%	Let.%	
Bauchschmerzen	43		81,1	14,0	60		92,3	50,0	0,1
Brechrüiz	17		32,1	23,5	31		47,7	64,5	0,2
Abwehrspannung	18		34,0	22,2	33		50,8	54,4	0,2
Druckschmerz	44		83,0	20,5	62		95,4	46,8	0,2
Palp. Oberbauchtumor	20		37,7	10,0	30		46,2	43,3	0,1
Amylasämie	17		32,1	17,6	23		35,4	60,9	0,1
Leukozytose ($\geq 10000/\text{cmm}$) ²⁾	23		43,4	21,7	41		63,1	56,1	0,2
Leukozytose ($\geq 12000/\text{cmm}$)	18		34,0	22,2	34		52,3	58,8	0,2
Fieber ($t > 37,5^\circ\text{C}$)	13		24,5	23,1	29		44,6	72,4	0,2
Hypoglykämie ($> 120 \text{ mg/dl}$) ²⁾	15		28,3	20,0	34		52,3	58,8	0,3
Hypoglykämie ($> 150 \text{ mg/dl}$) ³⁾	10		18,9	20,0	20		30,8	80,0	0,2
Hypocalzämie ($< 2 \text{ mmol/l}$)	10	6	18,9	30,0	22	7	33,8	77,3	0,1
LDH-Erhöhung ($> 250 \text{ U/l}$)	6	26	11,3	-	16	26	24,6	62,5	0,2
SGOT-Erhöhung ($> 20 \text{ U/l}$)	8	2	15,1	25,0	18	3	27,7	44,4	0,2
SGPT-Erhöhung ($> 25 \text{ U/l}$)	9	2	17,0	22,2	20	3	30,8	45,0	0,1
Hyperbilirubinämie ($> 1,2 \text{ mg/dl}$)	6	3	11,3	16,7	14	3	21,5	57,1	0,2
Serum-Kreatinin ($> 1,4 \text{ mg/dl}$) ⁴⁾	2		3,8	50,0	23		35,4	73,9	0,4
pO _{2a} $< 60 \text{ Torr}$	1		1,9	100,0	8		12,3	100,0	0,2
p syst $< 80 \text{ mm Hg}$	2		3,8	50,0	6		9,2	100,0	0,1
pCO _{2a} $< 30 \text{ Torr}$	3		5,7	66,7	12		18,5	100,0	0,2
Base Excess $> -5 \text{ mVal/l}$	3		5,7	66,7	14		21,5	100,0	0,2
Ileus	2		3,8	50,0	13		20,0	84,6	0,2
Gastroint. Blutung	3		5,7	33,3	7		10,8	100,0	0,1
Encephalopathie	3		5,7	100,0	6		9,2	100,0	0,1
Pleuraerguß	6		11,3	-	13		20,0	30,8	0,1
Pneumonie	2		3,8	-	3		4,6	100,0	0,02
Hämorrhag. Ascites	2		3,8	50,0	3		4,6	100,0	0,1
Milzvenenthrombose	8		15,1	-	2		3,1	50,0	0,2 Negativ
Chron.komp.Nierenins.	2		3,8	50,0	1		1,5	100,0	
Chron.NI, dialysepf.	1		1,9	100,0	2		3,1	100,0	
Diabetes mellitus	11		20,8	18,2	5		7,7	40,0	

1) Fehlquote 2) der höhere pathologische Wert enthalten

3) entgleister Diabetes mellitus einbezogen 4) chronische Niereninsuffizienz nicht einbezogen

Bei ANP lagen bei mindestens 50 % der Patienten Befunde wie bei der subtotalen Nekrose und auch der schweren ödematösen Pankreatitis vor; neben den Schmerzen eine Leukozytose ($>1000/\text{cmm}$ und $>12000/\text{cmm}$), Hyperglykämie ($>120 \text{ mg/dl}$) und Abwehrspannung des Abdomens. Die Kreatininerhöhung war zwar mit der ANP korreliert, bestand aber nur bei 35,4 % der Patienten.

Tabelle 44: Charakteristische Befundkonstellationen (Befundhäufigkeit ≥ 50 %) bei Patienten mit CNP und ANP. Präoperativ

CNP		ANP	
Druckschmerz	83,0 %	Druckschmerz	95,4 %
Bauchschmerzen	81,1 %	Bauchschmerzen	92,3 %
		Leukozytose ($>10000/\text{cmm}$)	63,1 %
		Leukoz. $>12000/\text{cmm}$	52,3 %
		Hyperglykämie ($>120 \text{ mg/dl}$)	52,3 %
		Abwehrspannung	50,8 %

8.5 Klinischer Schweregrad nach Schönborn und Kümmerle

Patienten beider morphologischer Formen der nekrotisierenden Pankreatitis befanden sich präoperativ zu rund 55 % im Zustand des klinischen Schweregrades II. Der übrige Teil der Patienten wies im Fall der CNP mehrheitlich einen Schweregrad I, im Fall der ANP mehrheitlich einen Schweregrad III auf, wobei die Divergenz hier jeweils rund 22 % betrug (Tabelle 45).

Tabelle 45: Klinische Schweregrade nach Schönborn und Kümmerle bei CNP und ANP. Präoperativ

Patienten		S c h w e r e g r a d		
		I	II	III
CNP	n	20	29	4
	%	37,7	54,7	7,6
	Let. %	10,0	20,7	50,0
ANP	n	10	36	19
	%	15,4	55,4	29,3
	Let. %	-	33,3	94,7

8.6 Zeitdauer der Symptomatik

Die Dauer von Schmerzen vor der Klinikaufnahme - als Parameter der Entwicklungsgeschwindigkeit der Symptomatik - war bei CNP länger als bei ANP. Patienten mit CNP hatten 7,3 Tage, Patienten mit ANP 1,7 Tage (Median) nach Beginn der Schmerzen die Klinik aufgesucht. In der Höhe des Medians zeigt sich wieder die Beziehung des Verlaufs beider Formen der Erkrankung zu den Nekrotisierungsgraden, die bei ihnen bestanden (vgl. Tab. 33).

8.7 Letalität

Die postoperative Letalität der Patienten mit CNP war mit 18,9% erheblich niedriger als diejenige der Patienten mit ANP; bei Bestehen einer ANP starben 46,2 % der Patienten.

Im Kapitel 6 wurde der Einfluß einiger Krankheitsparameter auf die Letalitätsraten der vier Nekrosegrade dargestellt. Im fol-

genden wird die Beziehung der CNP zu den Krankheitsparametern im Hinblick auf den letalen Verlauf der Erkrankung untersucht.

Wenn chronisch-entzündliche Parenchymveränderungen vorlagen, war die Letalität bei dem gleichen Ausdehnungsgrad der Nekrosen niedriger als bei intaktem Parenchym. Dies gilt zumindest für subtotale und Nekrosen von 50 Prozent des Pankreas; bei 30 %iger Nekrose starb kein Patient mit ANP, hingegen zwei Risikopatienten mit CNP (Tabelle 39).

Die Letalitätsraten bei Erkrankungen alkoholischer und unklarer Ätiologie verhielten sich wie die Raten der Gesamtpatientengruppen mit CNP und ANP, im Falle der biliären Ätiologie bestand jedoch bei CNP mit 50,0 % eine relativ hohe Letalität.

Hohes Lebensalter war sowohl bei CNP wie auch bei der Gesamtgruppe der Patienten mit ANP - anders als bei den Patienten mit Totalnekrose - ein Risikofaktor. Das mittlere Lebensalter (Median) war bei letalem Verlauf einer CNP 52,5 Jahre, bei letalem Verlauf einer ANP 56,5 Jahre, im Vergleich bei den überlebenden Patienten mit CNP erheblich niedriger (39,6 Jahre), bei ANP mäßig niedriger (47,8 Jahre).

Die Tabelle 41 zur Verteilung der Geschlechter zeigt, daß weibliche Patienten bei Bestehen einer CNP eine bessere, bei Bestehen einer ANP eine schlechtere Prognose hatten als die männlichen Patienten; die Letalität war bei Frauen mit CNP 13,3 % gegenüber 21,2 %, bei denjenigen mit ANP 53,8 % gegenüber 41,0 % bei den Männern.

Die Körpergewichtskategorien wiesen, abgesehen davon, daß bei idealem Gewicht keiner von sechs Patienten starb, statistisch keinen Einfluß auf den Krankheitsausgang der CNP auf. Auch bei Bestehen einer ANP waren die Letalitätsraten bei Über- und Untergewicht nicht wesentlich verschieden, bei Idealgewicht erhöht (Tabelle 42).

Schwere Begleitkrankheiten erhöhten die Letalität der Patienten mit CNP auf 44,4 %, der Patienten mit ANP auf 78,9 %.

Bei den den klinischen und Laborparametern assoziierten Letalitätsraten fällt auf, daß die Parameter schwerer systemischer Organkomplikationen wie Kreislaufdepression, metabolische Acidose, gastrointestinale Blutung von einzelnen Patienten mit CNP letalen Verlaufs überlebt wurden, während sie bei Patienten mit ANP in fast allen Fällen Parameter letalen Verlaufs waren. Dies erklärt sich daraus, daß sie bei den Patienten mit CNP nur vereinzelt, bei den Patienten mit ANP jedoch eher im Rahmen des Vollbilds der komplizierten Pankreatitis bestanden. Entsprechend sind bei der Klassifizierung der Patienten nach den klinischen Schweregraden bei CNP nur der Schweregrad II - III, bei Patienten mit ANP zu 57,9 % die voll ausgeprägte Form des Schweregrades III vertreten.

Jedoch war die Letalität der Patienten mit CNP auch der gleichen Zwischenstufe eines Schweregrades niedriger als diejenige der entsprechenden Patienten mit ANP (Tabelle 46).

Tabelle 46: Schweregrade nach Schönborn und Kümmerle mit
Zwischengraden und Letalität bei CNP und ANP

Patienten		S c h w e r e g r a d				
		I	I-II	II	II-III	III
CNP	n	20	18	11	4	-
	gest.	2*	3	3	2	-
	Let. %	10,0	16,7	27,3	50,0	-
ANP	n	10	9	27	8	11
	gest.	-	2	10	6	11
	Let. %	-	22,2	37,3	75,0	100

* s. Fußnote Tabelle 39

Die Krankheitssymptomatik hatte sich bei den Patienten mit letalem Verlauf beider Krankheitsformen rapider entwickelt als bei den überlebenden Patienten; vom Beginn der Schmerzen bis zur Klinikaufnahme vergingen bei Patienten mit letalem Verlauf einer CNP 0,5, einer ANP 0,3 Tage (Median), bei den überlebenden Patienten mit CNP 10,8, mit ANP 4,0 Tage.

8.8 Zusammenfassung

Die CNP hatte mit einer Klinikletalität von 18,9 % eine bessere Prognose als die ANP, Letalität 46,2 %. Dies ist auf zwei Faktoren zurückzuführen:

- a. Die Nekrosen erreichten in chronisch-entzündlich verändertem Parenchym eine weniger große Ausdehnung als in intaktem Parenchym. Es hatten bei CNP je 47,2 % der Patienten eine 30 %ige und eine 50 %ige Nekrose, nur 3 Patienten eine subtotale Nekrose entwickelt. Bei ANP war es dagegen bei 20,0 % der Patienten zur Bildung subtotaler sowie bei 21,5 % zur Bildung von Totalnekrosen gekommen.
- b. Bei der CNP war die Inzidenz von Risikofaktoren geringer. Die Patienten waren jünger; das mittlere Lebensalter (Median) war 40,4, bei den überlebenden Patienten 39,6, bei den Patienten mit letalem Krankheitsverlauf 52,5 Jahre. Es war 48,3 Jahre bei Patienten mit ANP, bei den überlebenden Patienten 47,8, bei Patienten mit letalem Verlauf 56,5 Jahre. Es bestanden bei CNP entsprechend weniger häufig schwere Begleitkrankheiten (17,0 %) als bei ANP (29,2 %); diese erhöhten die Letalität bei CNP auf 44,4 %, bei ANP auf 78,9 %.

Über- und Untergewicht zeigten statistisch keinen Einfluß auf den Krankheitsausgang von CNP oder ANP.

Die CNP alkoholischer Ätiologie, mit 73,6 % die häufigste, hatte eine relativ gute Prognose, die Letalität war in diesem Falle 12,8 % gegenüber 50,0 % bei biliärer und 25 % bei unklarer Ätiologie.

Bei den Patienten mit akuter nekrotisierender Pankreatitis war die Inzidenz der alkoholischen Ätiologie geringer (41,5 %), die Letalität jedoch höher (48,2 %).

Der klinische Aspekt beider Verlaufsformen entsprach den zugrundeliegenden Nekroseggraden. Die Häufigkeiten der klinischen und Laborparameter bewegten sich bei CNP im Bereich derjenigen der Patienten mit 30- und 50 %igen Nekrosen, bei ANP im Bereich derjenigen der Patienten mit einer subtotalen Nekrose. Lediglich eine akute Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin $>1,4$ mg/dl) und eine Hyperglykämie (Blutzucker >120 mg/dl) traten bei der ANP erheblich häufiger auf.

9 HÄUFIGKEIT VON KEIMBESIEDLUNG BEI NEKROTISIERENDER PANKREATITIS

Die bakteriologische Untersuchung der Abstriche von nekrotischem Material, die bei 77 Patienten intraoperativ angefertigt wurden, erbrachte bei 30 Patienten (39,0 %) einen positiven, bei 47 Patienten (61,0 %) einen negativen Keimbefund. Es lagen überwiegend gramnegative Darmkeime vor (siehe Tabelle 11).

Zur Differenzierung der Symptomatologie bakteriell infizierter und keimfreier Pankreasnekrosen werden im folgenden die Erhebungsergebnisse beider Patientengruppen vergleichend gegenübergestellt.

9.1 Ätiologie

Die ätiologischen Faktoren Alkoholingestion, biliäre Erkrankung, vorausgegangene Operation und die unklare Ätiologie waren bei beiden Patientengruppen in gleichem Verhältnis vertreten (Tabelle 47).

Tabelle 47: Ätiologische Faktoren bei Keimbesiedlung und keimfreien Nekrosen

Faktoren	Bakteriell besiedelte Nekrose			Keimfreie Nekrose		
	n	%	Let. %	n	%	Let. %
Alkohol	17	56,7	35,3	28	59,6	10,7
Biliäre Krankh.	5	16,7	40,0	7	14,9	14,3
Trauma	-	-	-	1	2,1	-
Vorausgegangene Operation	1	3,3	100,0	1	2,1	-
unklar	7	23,3	85,7	10	21,3	20,0

9.2 Biologische Daten. Begleitkrankheiten

Die Patienten mit Keimbesiedlung hatten ein höheres Lebensalter, es war im Mittel 48,5 Jahre gegenüber 41,0 Jahren bei Patienten mit keimfreier Nekrose (Median).

Die Verteilung der Geschlechter war nicht nennenswert unterschiedlich (Tabelle 48).

Tabelle 48: Verteilung der Geschlechter bei Keimbesiedlung und keimfreier Nekrose

	Männliche Patienten			Weibliche Patienten		
	n	%	Let. %	n	%	Let. %
Bakteriell besiedelte Nekrose	22	73,3	45,5	8	26,7	62,5
Keimfreie Nekrose	29	61,7	13,8	18	38,3	11,1
Insgesamt untersucht	51	66,3	27,5	26	33,7	26,9

Die Körpergewichtsklassen lagen in gleichem Verhältnis vor; Übergewicht bestand bei 15 Patienten mit Keimbesiedlung der Nekrose (50,0 %) und bei 25 Patienten mit keimfreier Nekrose (53,2 %).

Neun der Patienten, bei denen eine bakterielle Infektion der Nekrose bestand, hatten schwere Begleitkrankheiten (30,0 %). Unter den Patienten mit keimfreier Nekrose befanden sich drei mit Begleitkrankheiten (6,4 %).

9.3 Klinische und Laborbefunde

Die Tabelle 49 zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten der klinischen, pathophysiologischen und pathobiochemischen Befunde der Patienten mit infizierten und keimfreien Nekrosen sowie den Korrelationskoeffizienten Φ .

Einige Parameter waren bei den Patienten beider Gruppen gleich häufig vertreten, und zwar der abdominale Lokalbefund, die Leukozytose, LDH-Erhöhung und Hyperbilirubinämie, eine Hypocalcämie lag bei infizierter Nekrose nur wenig häufiger, eine SGOT- und SGPT-Erhöhung sogar weniger häufig vor als bei keimfreier Nekrose. Von den übrigen Parametern wiesen sechs einen gewissen Korrelationsgrad zu der besiedelten Nekrose auf. Es handelte sich um die Parameter Fieber ($t > 37,5^\circ\text{C}$), metabolische Acidose ($\text{BE} > -5 \text{ mmol/l}$), Hyperglykämie (Blutzucker über 120 mg/dl und über 150 mg/dl), Ileus und gastrointestinale Blutung ($\Phi = 0,3$ und $0,4$).

Die charakteristischen Befundspektren (Befundhäufigkeit $\geq 50 \%$) bei Keimbesiedlung und keimfreier Nekrose zeigt die Tabelle 50. Hier erscheint bei den Patienten mit Keimbesiedlung der Parameter Fieber, der bisher nur bei der Patientengruppe mit Totalnekrose des Pankreas in dieser Befundgruppierung aufgetreten war.

Tabelle 50: Charakteristische Befundkonstellationen (Befundhäufigkeit $\geq 50 \%$) bei Patienten mit bakteriell besiedelter und mit keimfreier Nekrose

Kontaminierte Nekrose	%	Keimfreie Nekrose	%
Bauchschmerzen	93,3	Druckschmerz	89,4
Druckschmerz	93,3	Bauchschmerzen	80,9
Hyperglykämie ($> 120 \text{ mg/dl}$)	60,0	Leukozytose ($> 10000/\text{cmm}$)	55,3
Fieber ($t > 37,5^\circ\text{C}$)	56,7		
Leukozytose ($> 10000/\text{cmm}$)	56,7		
Brechreiz	50,0		

Tabelle 49: Klinische und Laborbefunde präoperativ bei Patienten mit bakteriell besiedelter und keimfreier Pankreasnekrose. Korrelation

Befund	Bakteriell besiedelte Nekrose				Keimfreie Nekrose				Korrelations-	
	Pat.n	FQ	Pat.%	Let.%	Pat.n	FQ	Pat.%	Let.%	Koeffiz.	Phi
Bauchschmerzen	28		93,3	46,7	38		80,9	13,2	0,2	
Brechreiz	15		50,0	60,0	13		27,7	15,4	0,2	
Abwehrspannung	11		36,7	54,5	20		42,6	20,0	0,1	negativ
Druckschmerz	28		93,3	50,0	42		89,4	14,3	0,1	
Palp. Oberbauchtumor	14		46,7	57,1	22		46,8	9,1	<0,1	
Amylasämie	12		40,0	50,0	11		23,4	18,2	0,2	
Leukozytose (>10000/cmm)	17		56,7	<u>70,6</u>	26		55,3	<u>15,4</u>	<0,1	
Leukozytose (>12000/cmm)	13		43,3	69,2	22		46,8	18,2	<0,1	
Fieber (t > 37,5°C)	17		56,7	<u>76,5</u>	12		25,5	<u>16,7</u>		0,4
Hyperglykämie (>120 mg/dl)	18		60,0	55,6	15		31,9	26,7		0,3
Hyperglykämie (>150 mg/dl)	12		40,0	66,7	7		14,9	42,9		0,3
Hypocalzämie (<2 mmol/l)	11	5	36,7	<u>100,0</u>	12	5	25,5	<u>16,7</u>	0,1	
LDH-Erhöhung (>250 U/ml)	7	15	23,3	57,1	8	18	17,0	12,5	0,1	
SGOT-Erhöhung (>20 U/l)	7	4	23,3	<u>85,7</u>	16	3	34,0	<u>12,5</u>	0,1	negativ
SGPT-Erhöhung (>25 U/l)	6	4	20,0	<u>83,3</u>	15	3	31,9	<u>13,3</u>	0,1	negativ
Hyperbilirubinämie (>1,2 mg/dl)	7	4	23,3	<u>83,3</u>	7	1	14,9	-	0,1	
Serum-Kreatinin (>1,4 mg/dl)	8		26,7	<u>87,5</u>	6		12,8	33,3	0,2	
pO _{2a} < 60 Torr	2		6,7	100,0	-				0,2	
p syst < 80 mmHg	3		10,0	67,7	-				0,2	
pCO _{2a} < 30 Torr	4		13,3	100,0	1		2,1	-	0,2	
Base Excess > -5 Val/l	7		23,3	85,7	-					0,4
Ileus	7		23,3	85,7	1		2,1	-	0,3	
Gastroint. Blutung	4		13,3	50,0	-					0,3
Encephalopathie	2		6,7	100,0	1		2,1	100,0	0,1	
Pleuraerguß	6		20,0	16,7	10		21,3	10,0	<0,1	negativ
Pneumonie	3		10,0	67,7	1		2,1	-	0,1	
Hämorrhag. Ascites	4		13,3	75,0	2		4,3	100,0	0,2	
Milzvenenthrombose	3		10,0	-	5		10,6	20,0	0,1	negativ
Chron.komp.Nierenins.	1		3,3	100,0	1		2,1	-		
Chron.NI, dialysepfl.	1		3,3	100,0	-					
Diabetes mellitus	5		16,7	20,0	2		4,3	-		

1) Fehlquote

9.4 Klinischer Schweregrad nach Schönborn und Kümmerle

Rund die Hälfte der Patienten beider Gruppen war dem Schweregrad II zuzuordnen, bei Keimbesiedlung 17 Patienten (56,7 %), bei steriler Nekrose 26 Patienten (55,3 %). Der übrige Teil der Patienten befand sich im Fall der Keimbesiedlung der Nekrose zu beinahe gleichen Teilen im Zustand des Schweregrades I (20,0 %) und des Schweregrades III (23,3 %), im Fall steriler Nekrotisierung vergleichsweise mäßig häufiger im Zustand des Schweregrades I (31,9 %) und mäßig seltener im Zustand des Schweregrades III (12,9 %) (Tabelle 51). Jedoch waren bei keimfreiem Nekrotisierungsprozeß häufiger die weniger schweren Zwischenstufen der Schweregrade vertreten.

Tabelle 51: Klinische Schweregrade nach Schönborn und Kümmerle bei Keimbesiedlung und steriler Nekrose

Patienten		S c h w e r e g r a d			III	davon II - III
		I	II	davon I - II		
Bakterielle Kontamination	n	6	17	5	7	2
	%	20	56,7		23,3	
Let. %		-	47,1		100,0	
Keimfreie Nekrose	n	15	26	12	6	6
	%	31,9	55,3		12,9	
Let. %		6,7	11,5		33,3	

9.5 Beschaffenheit des Pankreasparenchyms

Bei intaktem Pankreasparenchym war es bei annähernd der Hälfte der Patienten zu einer Keimbesiedlung der Nekrose gekommen (47,6 %). Wenn das Pankreas fibrotisch verändert war, wurden

seltener Keime nachgewiesen (28,6 %) (Tabelle 52).

Tabelle 52: Parenchymzustand und bakterieller Status der Nekrosen

	Bakterielle Besiedlung			Keimfreie Nekrose		
	n	%	Let. %	n	%	Let. %
ANP						
Untersuchte Patienten: 42	20	47,6	70,0	22	52,4	13,6
CNP						
Untersuchte Patienten: 35	10	28,6	10,0	25	71,4	12,0

9.6 Ausprägung der Nekrosen

Keimbesiedlung der Nekrose korrelierte deutlich mit der Ausdehnung des Nekrotisierungsprozesses. Der Anteil der Patienten, bei denen die bakteriologische Untersuchung des Nekrosenabstrichs einen positiven Keimbefund ergeben hatte, stieg von 27,3 % bei 30 %iger Nekrose des Pankreas auf 35,3 % bei 50 %iger, 50,0 % bei subtotaler und 66,7 % bei Totalnekrose kontinuierlich an (Tabelle 53).

Wenn eine bakterielle Besiedlung bestand, lag meist eine extrapankreatische Ausbreitung des Nekrotisierungsprozesses vor; 28 Patienten (93,3 %) wiesen extrapankreatische Nekrosen auf, davon sieben Nekrosehöhlen. Bei sterilem Nekrotisierungsprozeß hatten 32 Patienten (68,1 %) extrapankreatische Nekrosen entwickelt, 17 davon Nekrosehöhlen.

Tabelle 53: Ausmaß der Nekrose bei Keimbesiedlung

Nekrose	N	Bakterielle Besiedlung			Sterile Nekrose		
		n	%	Let. %	n	%	Let. %
30 %	22	6	27,3	0	16	72,7	0
50 %	34	12	35,3	50,0	22	64,7	18,2
Subtotal	12	6	50,0	66,7	6	50,0	16,7
Total	9	6	66,7	83,3	3	33,3	33,3

Die Bakterienbesiedlung der Nekrose war nicht mit Hämorrhagie korreliert. Es wiesen sechs Patienten (20,0 %) mit kontaminierter und sieben Patienten mit keimfreier Nekrose (14,9 %) eine hämorrhagische Komponente der nekrotisierenden Entzündung auf.

9.7 Zeitdauer der Symptomatik

Patienten, bei denen bei der Operation eine Bakterienbesiedlung der Nekrose bestand, hatten die Klinik zeitiger nach Einsetzen der Schmerzen aufgesucht, also stärkere Beschwerden gehabt als Patienten, bei denen ein steriler Nekrotisierungsprozeß vorlag. Schmerzen hatten bei den Patienten mit bakterieller Infektion 2,5 Tage, bei Patienten mit steriler Nekrose 6,8 Tage (Median) andauert.

9.8 Letalität

An bakteriell infizierten Pankreasnekrosen starben 50 % der davon betroffenen Patienten während des postoperativen Klinikaufenthaltes. Die Letalität der Patienten mit einer sterilen

Nekrose war signifikant niedriger; es starben 12,8 % der Patienten ($p < 0,001$) (Tabelle 54).

Tabelle 54: Letalität bei Keimbesiedlung und bei Sterilität der Pankreasnekrosen

Patienten	Bakterielle Besiedlung der Nekrose	Keimfreie Nekrose
Gesamtzahl	30	47
Überlebt n	15	41
Gestorben n	15	6
Letalität %	50,0	12,8

Unter den ätiologischen und biologischen Faktoren stechen zwei durch besonders hohe Letalitätsraten bei bakterieller Besiedlung der Nekrosen hervor: es starben 85,7 % der Patienten mit unklarer Ätiologie der Erkrankung sowie 62,5 % der Patienten weiblichen Geschlechts. Allerdings lagen in beiden Fällen relativ kleine Patientenzahlen vor (7 bzw. 8 Patienten).

Die pathomorphologischen Faktoren wirkten sich wie folgt aus: Infizierte Nekrosen, die auf 30 Prozent des Pankreas beschränkt geblieben waren, wurden von allen 22 untersuchten Patienten überstanden, während im Fall der Keimbesiedlung von 50 % igen Nekrosen um 32 % höhere, von subtotalen und Totalnekrosen um 50 % höhere Letalitätsraten als bei Patienten mit sterilen Nekrosen entsprechenden Ausmaßes zu verzeichnen waren (Tabelle 53).

Wenn sich Nekrosen, in denen Bakterien nachgewiesen wurden, in intaktem Pankreasparenchym gebildet hatten, kam es signifikant häufiger zu einem letalen Krankheitsverlauf (70,0 %).

Die Letalität war demgegenüber bei Keimbesiedlung von Nekrosen, die in einem fibrotisch veränderten Pankreas bestanden, sehr niedrig (10,0 %); sie war in diesem Fall nicht höher als die Letalität bei sterilen Nekrosen. Wenn die Nekrosen bakterienfrei waren, hatten die chronische und die akute nekrotisierende Pankreatitis also eine gleich gute Prognose (Tabelle 52).

Die Letalitätsraten einiger der in Tabelle 49 aufgeführten pathobiochemischen und pathophysiologischen Befunde wiesen bei der Patientengruppe mit infizierten Nekrosen signifikant höhere Werte auf (70,6 bis 100 %) als bei der Gruppe mit keimfreien Nekrosen (12,5 bis 16,7 %). Es handelt sich um die Befunde Hypocalzämie, Fieber, Leukozytose, SGOT- und SGPT-Erhöhung sowie Hyperbilirubinämie.

Tabelle 55 zeigt die Befundhäufigkeiten aller Parameter bei infizierten Nekrosen letalen und nicht letalen Verlaufs sowie den Korrelationskoeffizienten Phi. Es wiesen elf Parameter eine Korrelation zu dem letalen Krankheitsverlauf auf. Es handelt sich um die Parameter Hypocalzämie, mit $\Phi = 0,8$ hoch korreliert, Fieber ($\Phi = 0,6$), akute Niereninsuffizienz und Leukozytose ($\Phi=0,5$); die weiteren sind der Tabelle 56 zu entnehmen.

Diese Befunde dürften für die besonders gefährliche Verlaufsform der nekrotisierenden Pankreatitis, die bei der Inzidenz von bakterieller Besiedlung der Nekrose und nicht chronisch-entzündlich verändertem Pankreasparenchym gegeben ist, charakteristisch sein.

Tabelle 55: Klinische und Laborbefunde präoperativ bei gestorbenen und Überlebenden
Patienten mit bakteriell kontaminierter Pankreasnekrose. Korrelation

Befund	Gestorbene Patienten		Überlebende Patienten		Korrelations- koeffizient	Phi
	n	FQ ¹⁾ %	n	FQ ¹⁾ %		
Bauchschmerzen	14	93,3	14	93,3	0	
Brechreiz	9	60,0	6	40,0	0,2	
Abwehrspannung	6	40,0	5	33,3	0,1	
Druckschmerz	15	100,0	13	86,7	0,2	
Palp. Oberbauchtumor	8	53,4	6	40,0	0,1	
Amylasämie	6	40,0	6	40,0	0	
Leukozytose (>10000/cmm)	12	80,0	5	33,3		0,5
Leukozytose (>12000/cmm)	9	60,0	4	26,7		0,3
Fieber (t > 37,5°C)	13	86,7	4	26,7		0,6
Hyperglykämie (>120 mg/dl)	9	60,0	9	60,0	0	
Hyperglykämie (>150 mg/dl)	8	53,3	4	26,7		0,3
Hypocalzämie (<2 mmol/l)	11	1 73,3	-	4		0,8
LDH-Erhöhung (>250 U/l)	4	4 26,7	3	11 20,0	0,1	
SGOT-Erhöhung (>20 U/l)	6	1 40,0	1	3 6,7		0,4
SGPT-Erhöhung (>25 U/l)	5	1 33,3	1	3 6,7		0,3
Hyperbilirubinämie (>1,2 mg/dl)	5	3 33,3	2	1 13,3	0,2	
Serum-Kreatinin (>1,4 mg/dl)	7	46,7	1	6,7		0,5
pO _{2a} < 60 Torr	2	13,3	-		0,2	
p syst < 80 mm Hg	2	13,3	1	6,7	0,1	
pCO _{2a} < 30 Torr	4	26,7	-			0,4
Base Excess > -5 mVal/l	6	40,0	1	6,7		0,4
Ileus	6	40,0	1	6,7		0,4
Gastroint. Blutung	2	13,3	2	13,3	0	
Encephalopathie	2	13,3	-		0,2	
Pleuraerguß	1	6,7	5	33,3		0,3
Pneumonie	2	13,3	1	6,7	0,1	negativ
Hämorrhag. Ascites	3	20,0	1	6,7	0,2	
Milzvenenthrombose	-		3	20,0		0,1neg.
Chron.komp.Nierenins.	1	6,7	-			
Chron.NI, dialysepf.	1	6,7	-			
Diabetes mellitus	1	6,7	4	26,7	davon 3 entgleist	

¹⁾ Fehlquote

Tabelle 56: Parameter mit Korrelation zu der letalen Verlaufsform bakteriell infizierter Nekrosen

Parameter	Korrelationskoeffizient Phi
Hypocalzämie (Serum-Calzium < 2 mmol/l)	0,8
Fieber (t > 37,5°C)	0,6
Leukozytose (> 10000/cmm)	0,5
Akute Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin > 1,4 mg/dl)	0,5
SGOT-Erhöhung (> 20 U/l)	0,4
Metabolische Acidose (BE > -5 mmol/l)	0,4
Respiratorische Alkalose (pCO _{2a} < 30 Torr)	0,4
Ileus	0,4
Hyperglykämie (> 150 mg/dl)	0,3
Leukozytose (> 12000/cmm)	0,3
SGPT-Erhöhung (> 25 U/l)	0,3

9.9 Abhängigkeit der Letalität von dem Zeitpunkt des Keimnachweises

Tabelle 57a zeigt, daß bereits ab dem ersten Tag nach Beginn der Erkrankung Keimbesiedlung der Nekrose nachgewiesen wurde. Alle 8 Patienten, bei denen bei Operationen am 1. bis 13. Tag der Krankheit Bakterien vorgefunden wurden, starben. Erst bei Keimnachweis ab dem 14. Tag überlebten Patienten die Erkrankung.

Tabelle 57a: Zeitpunkt des Nachweises bakterieller Besiedlung der Pankreasnekrose. Nicht letaler und letaler Verlauf (77 untersuchte Patienten)

Operationstag nach Krankheitsbeginn															<u>Monat</u>			
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.- 21.	22.- 31.	2.	> 2.
überlebende Patienten														1	3	2	5	4
gestorbene Patienten																		
1.	1	1			1	1	1	1			1	1	1	1	3	2	1	

Tabelle 57b: Zeitpunkt des Nachweises der Sterilität der Pankreasnekrose. Nicht letaler und letaler Verlauf (77 untersuchte Patienten)

Operationstag nach Krankheitsbeginn															Monat		
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.- 21.	22.- 31.	2.	>2.
überlebende Patienten																	
1			1	1			1	3	1	1		3	2	5		11	11
gestorbene Patienten																	
1															1		3

Der Keimnachweis erfolgte bei Operationen am 1. bis 8. Krankheitstag bei 6 Patienten (Let. 100 %), am 9. bis 31. Tag bei 14 Patienten (Let. 57,1 %), nach dem 31. Tag bei 10 Patienten (Let. 10,0 %).

In der Tabelle 57b ist die zeitgebundene Operationsletalität der Patienten, bei denen die bakteriologische Untersuchung einen negativen Befund erbrachte, aufgeschlüsselt. Hier starben nach Operationen in dem Vergleichszeitraum bis zum 13. Krankheitstag nur zwei von elf Patienten. Es wurden am 1. bis 8. Krankheitstag ebenfalls sechs Patienten operiert (Let. 33,3 %), am 9. - 31. Tag 16 Patienten (Let. 6,3 %), nach dem 31. Tag 25 Patienten (Let. 12,0 %).

In den Tabellen 58 bis 62 werden nach dem im Abschnitt 3.8 erläuterten Schema einige Krankheitsparameter zu der bakteriell infizierten und der sterilen nekrotisierenden Pankreatitis in Beziehung gesetzt und ihr Einfluß auf die Letalität nach Operationen in den drei Zeitintervallen überprüft.

Die Tabelle 58 zeigt die Operationszeiten der nach dem Parenchymzustand des Pankreas klassifizierten Patientengruppen. Die Patienten der Risikogruppe mit bakteriell besiedelter ANP (Tabelle 52) wurden erheblich früher operiert als die Patienten der anderen drei Kategorien. Innerhalb der ersten acht Krankheitstage war die operative Therapie bei 30 % der Patienten mit Keimbesiedlung der Nekrose bei ANP, bei 18,2 % der Patienten mit steriler Nekrose bei ANP und bei 0 % bzw. 8,0 % der Patienten mit CNP indiziert.

Die Patienten mit einer bakteriellen Besiedlung der Nekrose, die in dem ersten und zweiten Intervall operiert wurden, waren älter als die im dritten Intervall operierten Patienten (Tabelle 59). Dies entspricht dem Anteil von Patienten mit ANP, die in den ersten Intervallen überwogen.

Tabelle 58: Parenchymzustand bei bakteriell besiedelter und keimfreier Pankreasnekrose
in verschiedenen Operationszeitintervallen

	Operationszeitintervall					
	1.-8. Tag		9.-31. Tag		nach dem 31. Tag	
	N	n gestorben	N	n gestorben	N	n gestorben
Bakterielle Besiedlung						
Akute Pankreatitis	6	6	10	7	4	1
Chronische Pankreatitis	-	-	4	1	6	-
Sterile Nekrose						
Akute Pankreatitis	4	1	8	1	10	1
Chronische Pankreatitis	2	1	8	-	15	2

Tabelle 59: Alter der Patienten mit bakterieller Besiedlung und Sterilität der Nekrose
in verschiedenen Operationszeitintervallen

	1. - 8. Tag		9. - 31. Tag		nach 31. Tag	
	Median Gesamtgruppe	Leb. Gest.	Median Gesamtgruppe	Leb. Gest.	Median Gesamtgruppe	Leb. Gest.
Bakteriell besiedelt	52,0	- 52,0	53,5	53,0 55,5	44,0	43,0 75,0 1 Patient
Keimfrei	44,0	44,0 49,5	38,0	37,0 57,0	43,0	44,5 47,0

Eine Erkrankung des voll ausgeprägten Schweregrades III nach Schönborn und Kümmerle bestand ausschließlich bei den im ersten und zweiten Intervall operierten Patienten mit infizierter Nekrose (Tabelle 60).

Bakteriell infizierte Nekrosen, im ersten Intervall operiert und zu 100 % letal, waren zu 50 % Totalnekrosen, zu 50 % Teilnekrosen (Tabelle 61). Im zweiten Intervall operiert, hatten noch zwei Patienten eine Totalnekrose, die in beiden Fällen letal verlief, 12 Patienten Partialnekrosen, die bei sechs Patienten letal verliefen. Im dritten Intervall wurde ein Patient mit einer Totalnekrose des Pankreas erfolgreich operiert, bei ihm lag jedoch keine bakterielle, sondern eine Sproßpilzbesiedlung einer großen Nekrosehöhle vor. In diesem Intervall operiert, starb einer von neun Patienten mit infizierten Teilnekrosen.

Bei Patienten mit einer sterilen Nekrose waren, auch wenn die Operation frühzeitig durchgeführt wurde, die Nekroseausdehnungsgrade und ihre Prognose mit denen der nach dem 31. Krankheitstag operierten Patienten mit einer bakteriell infizierten Nekrose vergleichbar.

Ausgedehnte Pankreasnekrosen letalen Verlaufs traten also vorwiegend im Zusammenhang mit einem Frühnachweis von Bakterien auf. Dieses gilt auch für die extrapankreatische Ausbreitung der Nekrosen (Tabelle 62).

EPN hatten sich bei fünf der sechs im ersten und bei acht der vierzehn im zweiten Intervall operierten Patienten mit infizierten Nekrosen gebildet, sie waren bei drei der Patienten in alle vier Nekroseräume ausgedehnt. Im dritten Intervall operiert hatte nur noch einer von 10 Patienten EPN. Im Falle der bakteriellen Besiedlung der Nekrosen hatten bis auf einen Patienten, der am ersten Tag nach Krankheitsbeginn operiert wurde, alle Patienten mit letalem Krankheitsverlauf EPN.

Tabelle 61: Nekroseausmaß bei bakteriell besiedelter und keimfreier Nekrose
in verschiedenen Operationszeitintervallen

Patho- morphologischer Befund	1. - 8. Tag		9. - 31. Tag		Operationszeitintervall nach 31. Tag	
	N	n	N	n	N	n
Bakterielle Pestilung						
Totalnekrose	3	3	2	2	1 ¹⁾	-
Subtotale Nekrose	1	1	4	2	1	1
50 % Nekrose	2	2	7	4	3	-
30 % Nekrose	-	-	1	-	5	-
Keimfreie Nekrose						
Totalnekrose	1	1	1	-	1	-
Subtotale Nekrose	1	-	3	1	2	-
50 % Nekrose	3	1	6	-	13	3
30 % Nekrose	1	-	6	-	9	-

¹⁾ Sproßpilze

Tabelle 62: Expankreatische Nekrosen bei bakteriell besiedelter und keimfreier Nekrose in verschiedenen Operationszeitintervallen

Expankreatische Nekrosen	1.-8. Tag		Operationszeitintervall 9.-31. Tag				Insgesamt	
	N	n	gestorben	N	n	gestorben	N	n
EPN	5	5	1 ¹⁾	13	8	2 ²⁾	21	14
Nekrosehöhlen	-	-	-	1	-	6	7	-
Keine EPN	1	1	3 ³⁾	-	-	1	2	1
Bankterielle Besiedlung	4	2	-	5	-	6	15	3
Nekrosehöhlen	1	-	-	5	-	11	17	1
Keine EPN	1	-	-	7	1	7	15	2
Keimfreie Nekrosen	4	2	-	5	-	6	15	3
Nekrosehöhlen	1	-	-	5	-	11	17	1
Keine EPN	1	-	-	7	1	7	15	2

1) Ausbreitung in alle vier extrapancreatischen Nekrosräume bei 2 Patienten

2) Ausbreitung in alle vier extrapancreatischen Nekrosräume bei 1 Patienten

3) Operation am ersten Tag des Krankheitsgeschehens

Bei spätem Keimnachweis, beginnend im zweiten Intervall, sank die Letalität bei EPN und es nahm die Zahl rein intrapankreatischer Nekrosen und von Nekrosehöhlen zu; eine solche bestand bei einem Patienten mit einer von Sproßpilzen befallenen Totalnekrose. Der Patient wurde am 43. Tag einer Erkrankung des Schweregrades I operiert und überlebte das Ereignis.

Da bei dem hier untersuchten Kollektiv von 77 Patienten eine deutliche Koinzidenz der foudroyanten Verlaufsform der nekrotisierenden Pankreatitis und des Frühnachweises einer Bakterienbesiedlung der Nekrosen bestand, ist an die Möglichkeit einer bakteriellen Primärinfektion mit hochvirulenten Keimen zu denken.

Im Fall der leichten und protrahierten Verlaufsform ist eher die sekundäre Besiedlung wahrscheinlich, sicherlich auch eine geringere Virulenz der einwandernden Bakterien, die zu einer Abszeßbildung führt und nicht die toxischen systemischen Auswirkungen der foudroyanten infizierten Nekrotisierungsprozesse hat.

9.10 Zusammenfassung

Bei 77 Patienten wurden bakteriologische Untersuchungen von intraoperativ getätigten Nekroseabstrichen durchgeführt; es bestand bei 30 Patienten (39,0 %) ein positiver, bei 47 Patienten (61,0 %) ein negativer Keimbefund.

Die ätiologischen Faktoren, Geschlechter und Körpergewichtsklassen lagen bei beiden Patientengruppen in gleichen Verhältnissen und entsprechend der Verteilung bei dem Patientenkollektiv vor. Das mittlere Lebensalter war bei Patienten mit bakterieller Besiedlung der Nekrose mäßig höher (Median 48,5 Jahre) als bei den Patienten mit keimfreier Nekrose (41,0 Jahre), es bestanden bei den ersteren häufiger schwere Begleiterkrankungen (30,0 %) als bei den letzteren (6,7 % der Patienten).

Nekrosen bei ANP waren häufiger mit Keimen besiedelt (47,6 %) als solche bei CNP (28,6 %).

Keimbesiedlung der Nekrosen korrelierte positiv mit der Ausdehnung der Pankreasnekrosen; ihr Anteil stieg von 27,3 % der 30 %igen auf 66,7 % der Totalnekrosen kontinuierlich an. 70,0% der Patienten mit infizierten Nekrosen hatten EPN entwickelt, sie lagen mit 31,9 % bei Patienten mit sterilen Nekrosen erheblich seltener vor.

Die postoperative Klinikletalität war 50,0 % bei Keimbesiedlung der Nekrosen, 12,8 % bei Sterilität der Nekrosen. Die Letalität war besonders hoch bei unklarer Ätiologie der Erkrankung (85,7 %) im Fall der Keimbesiedlung und bei weiblichen Patienten mit infizierten Nekrosen (62,5 %).

Eine hervorstechend hohe Letalität bestand bei der Koinzidenz von bakterieller Besiedlung der Nekrosen und ANP; sie war bei der Patientengruppe mit diesen Merkmalen 70,0 %, hingegen bei Patienten mit Bakterienbesiedlung bei CNP nur 10,0 %, bei Patienten mit sterilen Nekrosen im Fall einer ANP 13,6 %, im Fall einer CNP 12,0 %.

Zwei der klinischen und Laborparameter wiesen mit $\Phi=0,4$ eine Korrelation geringen Grades mit der infizierten Nekrose auf, und zwar Fieber und metabolische Acidose. Einigen der Parameter waren bei bakterieller Infektion der Nekrosen sehr hohe Letalitätsraten assoziiert; diese korrelierten mit der letalen Verlaufsform der infizierten nekrotisierenden Pankreatitis.

Den höchsten Korrelationsgrad ($\Phi=0,8$) hatte die Hypocalcämie (Serumcalzium < 2 mmol/l). Es folgten Fieber ($t > 37,5^\circ\text{C}$) ($\Phi=0,6$), Leukozytose (Leukozytenzahl $> 10000/\text{cmm}$) und akute Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin $> 1,4$ mg/dl) ($\Phi=0,5$), metabolische Acidose ($\text{BE} > -5$ mmol/l), SGOT-Erhöhung (> 20 U/l), Ileus und respiratorische Alkalose ($\text{pCO}_{2a} < 30$ Torr) ($\Phi=0,4$) sowie die Hyperglykämie von über 150 mg/dl Blutzucker, Leukozytose über 12000/cmm und SGPT-Erhöhung (> 25 U/l) ($\Phi=0,3$).

Es wurde die Beziehung der Letalität zu dem Zeitpunkt der Keimbesiedlung geprüft. Keime wurden bereits bei Operationen vom ersten Tag nach Krankheitsbeginn an vorgefunden. Alle acht Patienten, bei denen die Keimbesiedlung bis zum 13. Tag nach Krankheitsbeginn erfolgt war, starben postoperativ in der Klinik, demgegenüber nur zwei von elf in diesem Zeitraum operierten Patienten mit keimfreier Nekrose.

Die Letalität war bei Keimbesiedlung bei Operationen am 1. bis 8. Tag nach Krankheitsbeginn 100 %, am 9. bis 31. Tag 57,1 %, nach dem 31. Tag 10,0 %, bei keimfreien Nekrosen in den entsprechenden Intervallen 33,3 %, 6,3 % und 12,0 %.

Bei den in dem ersten Intervall operierten Patienten mit infizierten Nekrosen bestanden in allen Fällen eine ANP, relativ häufig Totalnekrosen und bei allen außer einem Patienten, der am 1. Tag nach Krankheitsbeginn operiert wurde, EPN, bei drei Patienten davon in alle vier extrapankreatischen Nekrosräume ausgedehnt.

Mit gering abfallender Tendenz, aber noch relativ großer Häufigkeit bestanden diese Befunde auch bei den im zweiten Intervall operierten Patienten mit Keimbesiedlung der Nekrose. Nur bei diesen beiden Patientengruppen fand sich der voll ausgeprägte Schweregrad III nach Schönborn und Kümmerle. Diese Patienten waren erheblich älter (Median 52,0 und 53,5 Jahre) als die im dritten Intervall operierten Patienten und alle Patientengruppen mit keimfreien Nekrosen.

Bei den im dritten Intervall operierten Patienten mit bakteriell besiedelten Nekrosen überwogen auf das Pankreas beschränkte Nekrosen, Nekrosehöhlen, chronisch-entzündlich verändertes Parenchym und Partialnekrosen kleineren Ausmaßes. Diese Patientengruppe bot im Hinblick auf die Inzidenz und Prognose der Parameter ein ähnliches Bild wie die Patienten mit keimfreier Pankreasnekrotisierung aller drei Operations-

intervalle, wenn man von zwei letalen Verläufen bei sechs im ersten Intervall operierten Patienten absieht, von denen ein Patient eine Totalnekrose mit EPN entwickelt hatte.

Es wird darauf hingewiesen, daß - da die schwere Verlaufsform der nekrotisierenden Pankreatitis evident häufig bei frühzeitiger bakterieller Nekrosenbesiedlung auftrat - an die Möglichkeit der bakteriellen Primärinfektion dieser Form der Erkrankung zu denken ist.

10 DISKUSSION

10.1 Krankheitsverlauf bei Nekrotisierung des Pankreas

Angaben über Inzidenz und Verlauf der nekrotisierenden Pankreatitis können nicht umfassend sein, weil die Diagnose mit Sicherheit nur durch die Inspektion intra operationem oder bei der Autopsie gestellt werden kann. Zwar gilt in der Literatur, daß sich bei 5 bis 10 % der Patienten mit akuter Pankreatitis eine Parenchymnekrose des Pankreas entwickelt (28, 53, 67, 113, 115), doch ist ungewiß, bei wievielen Patienten eine nekrotisierende Pankreatitis spontan heilt, ohne diagnostiziert gewesen zu sein, oder zum Tod führt, ohne autopsisch verifiziert zu werden (28, 80). HÖFLER (36) fand bei der Sektion von 270 Patienten eine schwere nekrotisierende Pankreatitis vor, die nur in 46,3 % der Fälle klinisch diagnostiziert worden war. Die häufigsten Fehldiagnosen sind Myokardinfarkt, Urämie, Ulcusperforation, Mesenterialinfarkt und akute Appendicitis (105). 5 Prozent der Fälle von akuter Pankreatitis, und zwar häufig solche mit ungünstiger Prognose, verlaufen schmerzlos (105).

Auch ist eine systematische, mit Zahlen belegte Darstellung insofern erschwert, als in der Literatur die Vielzahl morphologischer und klinischer Erscheinungsbilder der nekrotisierenden Pankreatitis noch nicht annähernd befriedigend nach einem allgemein anerkannten Klassifizierungssystem erfaßt wird (1). Es wurden zwar qualifizierte Klassifikationen entwickelt (58, 77, 95), doch hat sich ihre Anwendung noch nicht durchgesetzt.

Die nekrotisierende Entzündung des Pankreas kann umschriebene Teile oder die Gesamtheit der Drüse erfassen. Es ist unklar, ob die Dynamik des Nekrotisierungsprozesses von quantitativ oder qualitativ verschiedenen Noxen bestimmt wird.

In 25 Prozent der Fälle (113) erfolgt eine Hämorrhagie im Bereich der Nekrose. Ihre Ursache können Diapedeseblutungen oder Gefäßarrosionen sein (3).

Im Verlauf größerer Nekrotisierungsprozesse kommt es zum Übertritt von Pankreassekret und Exsudat in die Bursa omentalis und das Retroperitoneum, wo sie eine Gewebsnekrotisierung verursachen; extrapankreatische Nekrotisierungsprozesse können bis in das kleine Becken und unter das Zwerchfell vordringen (105, 107, 114). Die nekrotischen Massen werden durch Granulationsgewebe gegen die Bauchhöhle abgesetzt (3). Nach Becker (3) entsteht aus diesen Zerfallsbezirken nach Resorption des nekrotischen Inhalts durch allmähliches Nachströmen von Pankreassekret in die Nekrosehöhle eine Pseudocyste. RANSON (80) spricht von der Pseudocyste als einer chronischen Sekretansammlung, die im allgemeinen nicht auf eine akute Pankreatitis zurückgeht.

Eine intraabdominale Nekrosemasse ist immer infektionsgefährdet (21, 105, 112). Nach einer Literaturzusammenstellung von RANSON (80) kommt es bei 1 bis 9 Prozent aller Patienten mit akuter Pankreatitis zu einer bakteriellen Infektion peripankreatischer Flüssigkeitsansammlungen und Detritusmassen. Dies bedeutet eine hohe Inzidenz bakterieller Infektionen bei nekrotisierender Pankreatitis, wenn man den Gesamtanteil der nekrotisierenden Verlaufsform an den Fällen von akuter Pankreatitis von 5 - 10 % (28, 115) in Betracht zieht.

Bei der nekrotisierenden wie bei der schweren ödematösen Pankreatitis werden häufig toxische Stoffe freigesetzt, die multisystemische Komplikationen wie cardiorespiratorische, renale und Leberinsuffizienz, Encephalopathie und Störungen der Hämostase auslösen und unter dem Bild des protrahierten Schocks zum Tod des Patienten führen können (3, 4, 6, 17, 28, 80, 93, 103, 107).

Bei der nekrotisierenden Pankreatitis spielt der Zeitfaktor eine wichtige Rolle. Der Ausgang der Erkrankung wird nicht nur von der Nekrosenausdehnung, sondern auch stark von ihrer Entwicklungsgeschwindigkeit bestimmt (28, 58, 89, 105). Der Zeitpunkt des Auftretens von Organkomplikationen, die grundsätzlich Frühkomplikationen und Anzeichen eines letalen Verlaufs sind, hängt von der Geschwindigkeit des Krankheitsprozesses ab; SCHÖNBORN (95) erstellte die Verlaufsprofile von 18 konservativ behandelten Patienten mit Totalnekrose des Pankreas, bei denen diese Komplikationen auftraten und zum Tod führten. Die Erstmanifestation der infausten Symptome erfolgte am zweiten bis achten Krankheitstag und stand in direkter Beziehung zu der Überlebenszeit der Patienten.

Wenn diese Krankheitsphase überlebt wird oder von vornherein ein leichter Krankheitsverlauf bestand, so kann es zu einem späteren Zeitpunkt der Erkrankung auf der Basis der sequestrierten Nekrosen zu schweren Komplikationen kommen. Sie können durch Gefäßarrosion starke Blutungen auslösen, infolge von Abszeßbildung zu einer Sepsis führen oder in Nachbarorgane perforieren (18, 26, 58, 67, 80, 105, 112, 119). GRANA (32) fand bei fünf von 30 Notfalloperationen infizierte Pseudocysten vor.

Die weitere Entwicklung einer Nekrose, die auf das Pankreasparenchym beschränkt blieb, hängt von ihrer Ausdehnung ab. Kleinere nekrotische Bezirke werden verflüssigt und durch resorptive Zellen abgebaut. Sie hinterlassen eine Narbe (3). Größere Nekrosen können nicht oder nur schwer resorbiert werden, sie werden in Sequesterform abgestoßen und unterliegen dem genannten Infektionsrisiko (21, 58).

Unmittelbare Folgen einer nekrotisierenden Pankreatitis können Pankreasinsuffizienz und Diabetes mellitus sein, wenn mehr als 70 % bzw. 95 % der Drüse zerstört wurden. Ein Diabetes mellitus blieb bei 3,8 % von 80 Patienten zurück, worunter allerdings nur bei 11 von 36 operierten Patienten

eine nekrotisierende Verlaufsform der akuten Pankreatitis gesichert war (109).

Wenn die Noxe weiter wirksam sein kann, etwa starke Alkohol-ingestion oder eine biliäre Erkrankung persistieren, können Rezidive auftreten und schließlich zu einer Pankreasfibrose führen. Eine Rezidivrate von 50,1 % errechnete SATIANI (88) bei 389 im Lauf von 10 Jahren behandelten Patienten, die allerdings, wie die Letalitätsrate von 6,7 % zeigt, vorwiegend an leichten Verlaufsformen der akuten Pankreatitis erkrankt waren.

Aufgrund des hohen Komplikationsrisikos bei nekrotisierender Pankreatitis besteht, von einigen wenigen Chirurgen abgesehen (46, 80), die Einstellung, daß Pankreasnekrosen vor Eintritt von Komplikationen operativ zu entfernen und postoperativ mit Drainagen und Spülungen zu versorgen sind (1, 2, 5, 21, 30, 38, 51, 59, 115). Die Kliniksletalität nach chirurgischer Therapie wird mit 43,0 % angegeben (20, 93). Als operationsbedingte Komplikationen können Fisteln auftreten, die meist spontan heilen (4,4 bis 18,4 %) (41, 109), sowie Nachblutungen im Wundbereich (8,2 %) (41) und Wundheilungsstörungen.

In der vorliegenden Arbeit wird der Krankheitsverlauf von 118 Patienten mit einer nekrotisierenden Pankreatitis analysiert. Bei 37 Patienten (31,4 %) bestand eine foudroyante oder sehr schwere Verlaufsform der Erkrankung. Wir berücksichtigen hierbei 21 Patienten, die innerhalb der ersten acht Tage nach Krankheitsbeginn, sowie 12 Patienten mit einer Erkrankung des klinischen Schweregrades III nach SCHÖNBORN und KUMMERLE und vier Patienten mit einer Totalnekrose des Pankreas, die nach dem 8. Tag operiert worden sind.

Eine Totalnekrose bestand bei 14 (11,9 %), partielle Nekrotisierungen bei 104 Patienten (88,1 %).

Bei 20 Patienten (17,0 %) kam es zu einer Hämorrhagie im Be-

reich der Nekrotisierung. 86 Patienten (72,9 %) entwickelten extrapankreatische Nekrosen. Nekrotisches Material von 77 Patienten wurde bakteriologisch untersucht; Keimwachstum fand sich bei 39,0 % der Patienten. Es handelte sich vorwiegend um gramnegative Darmbakterien.

Die genannten Parameter traten mit einer ähnlichen Frequenz auch bei dem Patientengut anderer chirurgischer Autoren auf: Es wurden Totalnekrosen bei 5,4 bis 15,0 %, Teilnekrosen bei 85,0 bis 94,6 % aller operierten Patienten gesehen (30, 58). Ein foudroyanter Krankheitsverlauf, von den Autoren so benannt, bestand bei 24,4 bis 47,4 % (46, 58, 81, 118). Ein Autor berichtet über eine extrapankreatische Nekrosenausbreitung bei 56,6 % der Patienten (21). Zahlen über die Frequenzen von bakteriellen Infektionen sahen wir nur mit Bezug auf die jeweiligen Gesamtkollektive von Patienten mit akuter Pankreatitis. Es wurden infizierte Nekrosen oder Abszesse bei 2,8 bis 6,0 % der Patienten bei der Operation oder Autopsie (8, 18, 22, 29, 51, 112), bei 8,5 der Patienten, die mit percutaner Peritoneallavage behandelt wurden (80) vorgefunden.

Von den in dieser Studie untersuchten Patienten starben 40 (33,9 %) nach der Operation in der Klinik. Bei foudroyantem Krankheitsverlauf war die Letalität 78,4 %, bei mittelschwerem und leichtem Krankheitsverlauf 13,6 %. Eine Totalnekrose wurde von 78,6 %, Partialnekrosen von 27,9 % der Patienten nicht überlebt. Extrapankreatische Nekrosen (EPN) erhöhten die Gesamtletalität auf 50,9 %, eine Hämorrhagie im Nekrosenbereich auf 75,0 %, Bakterienbesiedlung der Nekrosen auf 50,0 %.

In der Literatur werden Letalitätsraten nach chirurgischer Therapie nekrotisierender Pankreatitiden von 35,7 bis 62,5 % angegeben (8, 28, 30, 46, 58, 94). Bei foudroyantem Krankheitsverlauf, geurteilt nach dem Zeitpunkt der Indikationsstellung (bis zum 8. Tag nach Krankheits- oder Therapiebeginn)

oder klinischer Beschreibung, bestanden Letalitätsraten von 40,4 % bis 100 %, wobei sicherlich die Patientenkollektive zu inhomogen waren, um Vergleiche der Effizienz der Therapie zu ziehen (8, 28, 30, 46, 57, 58). Totalnekrosen führten bei 77,7 bis 100 % der Patienten zu einem letalen Verlauf (30, 58). Pankreasnekrotisierungen mit nachgewiesener Keimbesiedlung der Nekrose - es handelte sich meist um kleinere Patientenkollektive - führten in 33,3 bis 57,0 % der Fälle zu einem postoperativ letalen Verlauf (8, 22, 30, 58, 94).

Bei 11 der in dieser Arbeit untersuchten Patienten (9,8 %) bestanden Minimalnekrosen. Die Minimalnekrose wurde definiert als Parenchymnekrose von bis zu 3 cm Durchmesser.

Es handelte sich in sieben Fällen um einen akuten Schub einer chronischen Pankreatitis. Bei zwei Patienten fand sich die Nekrose als Nebenbefund bei anderer Operationsindikation.

Das klinische Merkmal der Minimalnekrose war ein relativ langer Krankheitsverlauf vor der Klinikaufnahme (Median 30,0 Tage). Das Krankheitsbild entsprach bei sechs Patienten dem Schweregrad II, bei fünf Patienten dem Schweregrad I nach SCHÖNBORN und KÜMMERLE.

Diese Nekrosen stellten an sich keine Operationsindikation dar; sie bewegen sich in der Größenordnung der Parenchymnekrosen, die von resorptivem Gewebe eliminiert werden (3, 58). Jedoch besteht auch bei Minimalnekrosen das Risiko der bakteriellen Infektion, wenn auch in geringerem Maß, da es mit dem Grad der Nekrotisierung korreliert (21, 80, 105, 112). Im Fall einer septischen oder anderen Komplikation ist die chirurgische Behandlung der Minimalnekrose indiziert; dies war bei drei Patienten der Fall. Bei sechs Patienten wurde mit der Operation an dem fibrosierten Pankreas oder im Bereich der Gallenwege eine Rezidivprophylaxe angestrebt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die nekrotisierende Pankreatitis auch unter chirurgischer Therapie eine hohe Letalität hat. Diese korreliert mit dem Ausmaß der Nekrose und der Entwicklungsgeschwindigkeit der Erkrankung; sie resultiert aus den toxischen systemischen Komplikationen der foudroyanten Verlaufsform der Erkrankung und aus lokalen Komplikationen infolge einer bakteriellen Besiedlung der Nekrosen. Mit bakterieller Infektion der Nekrose ist stets zu rechnen.

- I. Die in dieser Klinik durch die operative Behandlung von 118 Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis erzielte Überlebensrate von 66,1 % stellt ein vergleichsweise gutes Ergebnis dar. Dies weist auf die Effizienz des angewandten therapeutischen Prinzips hin, das in der konsequenten Entfernung aller intra- und extrapankreatischen Nekrosen und einer nachfolgenden großzügigen Spülung
 - a) der ausgeräumten Nekrosehöhlen mittels Spülsaugdralnagen, b) im Fall einer Peritonitis der Bauchhöhle mittels Tenckhoffkathetern bestand, (7).
- II. Wenn eine Totalnekrose des Pankreas vorlag (14 Patienten), war der Therapieerfolg, wenngleich im Literaturvergleich relativ gut, mit einer Überlebensrate von 21,4 % der Patienten dennoch unbefriedigend.
- III. Bei 11 Patienten war der Nekrotisierungsprozeß im Sinne einer Minimalnekrose auf einen Bereich des Pankreas von maximal 3 cm Durchmesser beschränkt. Nekrosen dieser Größenordnung werden von resorptivem Gewebe eliminiert. Sie stellen an sich keine Operationsindikation dar.

Die operative Behandlung von Minimalnekrosen ist nur dann angezeigt, wenn sie zu Komplikationen geführt haben; dies war bei drei Patienten der Fall. In anderen Fällen galt die Operation im Bereich des biliopankreatischen Systems der Rezidivprophylaxe.

Die in der Literatur dargestellten Ergebnisse der chirurgischen Therapie bei Pankreasnekrosen sind nur schwer vergleichbar; um Behandlungsergebnisse sicher beurteilen zu können, bedarf es kontrollierter, auf der Basis einheitlicher Klassifikationskriterien durchgeführter klinischer Studien.

10.2 Verlaufsbestimmende Faktoren

An der Ausbildung der Verlaufsform sind indirekt Faktoren beteiligt, die langfristig auf Strukturen des Pankreas und anderer Organe Einfluß nehmen. Hierzu gehören die chronische Alkoholingestion, die rezidivierende Pankreatitiden und einen fibrotischen Umbau des Pankreasparenchyms nach sich zieht, Analgeticaabusus, der zu Nephrosklerose und Leberparenchymschaden führen kann, chronische Duodenitis mit ihrem Einfluß auf die Beschaffenheit der Papilla Vateri, hohes Lebensalter mit funktionsmindernden Strukturveränderungen aller Organe u.a. Sie schaffen eine Organdisposition für die morphologische und klinische Ausprägung der Erkrankung.

Die Beschaffenheit des Pankreasparenchyms und die Funktionsfähigkeit der Organsysteme sowie die wirkende Noxe haben einen direkten Einfluß auf den Krankheitsverlauf; von ihnen hängen entscheidend die Ausdehnung des Nekrotisierungsprozesses, die Art und Menge der in die Blutbahn gelangenden toxischen Substanzen und die Toleranz der Organe gegenüber diesen Substanzen ab. Man kann sie als Basisfaktoren der nekrotisierenden Pankreatitis bezeichnen.

Das Ausmaß der Pankreasnekrose bestimmt wesentlich Verlauf und Ausgang der Erkrankung.

In der vorliegenden Untersuchung wurden folgende Faktoren auf ihren Einfluß auf den Krankheitsverlauf untersucht:

a. Lebensalter.

Das Alter hatte in einigen Untersuchungen einen deutlichen Einfluß auf den Krankheitsverlauf; die Letalität von Patienten über 50 bis 60 Jahre war signifikant erhöht (32, 61, 105). Von unseren Patienten starben 57,1 % der Altersstufe über 55 Jahre gegenüber 24,1 % der jüngeren Patienten.

b. Begleitkrankheiten.

Wie auch in anderen Berichten (61, 105) bedeuteten schwere Begleitkrankheiten ein erheblich gesteigertes Letalitätsrisiko (67,9 %). Ein Beispiel für die Bedeutung eines Basisfaktors gibt die chronische Niereninsuffizienz ab; sie bestand bei sechs Patienten, in drei Fällen dialysepflichtig, es starben fünf Patienten (83,3 %).

c. Geschlecht.

Zwei Autoren geben eine signifikant höhere Letalität der weiblichen Patienten an (32, 61). Die vorliegende Untersuchung ergab eine mäßig erhöhte Letalität der weiblichen Patienten (39,9 %) gegenüber derjenigen der männlichen Patienten (31,2 %). Bei den von uns untersuchten Patienten dürfte dies darauf zurückzuführen sein, daß die Frauen im Schnitt älter waren; 53,7 % gehörten der Altersstufe über 55 Jahre an, es waren nur 16,9 % der männlichen Patienten über 55 Jahre alt.

d. Gewicht.

Bei dem Gesamtkollektiv kein Einfluß auf den Krankheitsverlauf.

e. Ätiologie.

Es wurde mehrfach beobachtet, daß bei unklarer Ätiologie der Erkrankung höhere Letalitätsraten bestanden als bei den Vergleichskollektiven (29, 51). Dies galt auch für die Patienten dieser Studie; die Letalität war bei unklarer Ätiologie 46,3 %, bei alkoholischer 34,2 % und bei biliärer Ätiologie 12,2 %.

In den Abschnitten 10.3 bis 10.5 werden die Parameter Nekroseausmaß, chronische Parenchymschädigung und Bakterienbesiedlung der Nekrose zu den genannten Faktoren und zu klinischen Parametern in Beziehung gesetzt unter der Fragestellung:
Wodurch sind die Verlaufsformen bedingt, woran sind sie erkenntlich?

10.3 Krankheitsverlauf bei verschiedenen Graden der Pankreasnekrose

Die unter Benennung der anatomischen Markierungen protokollierten Befunde an dem nekrotisierend entzündeten Pankreas wurden in fünf Kategorien eingeteilt: Minimalnekrose, Nekrose von 30 Prozent und 50 Prozent, subtotale Nekrose und Totalnekrose des Pankreas. In den weiteren Untersuchungen wird das Krankheitsbild der Minimalnekrose in dasjenige der Nekrose von 30 Prozent einbezogen, da sie sich in pathogenetischer und klinischer Hinsicht nicht unterscheidet. Aufgrund eines abweichenden therapeutischen Aspekts wird sie in Abschnitt 10.1 gesondert behandelt.

Es liegen bisher keine Untersuchungen vor, die eine vergleichbare Graduierung der morphologischen Befunde bei nekrotisie-

render Pankreatitis zur Basis haben. Die Ergebnisse der Studie werden daher in diesem Kapitel ohne Diskussion präsentiert.

In Bezug auf die biologischen und ätiologischen Faktoren ließen sich vier Patientengruppen mit unterschiedlichen Merkmalen aufzeigen. Bei den Patienten mit partieller Nekrotisierung des Pankreas nahm der Anteil alter Menschen in positiver Korrelation zu der Ausdehnung der Nekrosen zu. Analog verhielt sich die Inzidenz von Begleitkrankheiten. Mit der Zunahme dieser Merkmale korrelierte auch die mit der Nekrosenausdehnung ansteigende Letalitätsrate. Die Ätiologie war häufig unklar. Die Patienten mit einem günstigen Verlauf partieller Pankreasnekrotisierungen waren weit jünger und nicht nennenswert durch Begleitkrankheiten belastet. Es überwog die alkoholische Ätiologie, somit die Inzidenz chronisch-entzündlicher Parenchymveränderungen. Es erscheint die Folgerung möglich, daß bei alten und im Allgemeinzustand geschwächten Patienten ohne Alkoholanamnese mit einer größeren Nekrosenausdehnung zu rechnen ist.

Auch der Faktor Übergewicht korrelierte positiv mit der Nekrosenausdehnung. Der Anteil übergewichtiger Patienten stieg von 39,5 % bei 30 %iger Nekrose auf 78,6 % bei Totalnekrose des Pankreas kontinuierlich an. WANKE (111) stellte die Hypothese auf, daß parenchymatöses Fett den Nekrotisierungsprozeß begünstigt. Übergewicht hatte jedoch einen unterschiedlichen Einfluß auf die Letalität.

Während fast alle übergewichtigen Patienten mit einer Totalnekrose starben (81,8 %), waren es bei subtotaler Nekrose gerade die Patienten mit Übergewicht, die die Krankheit überlebten, während alle Patienten mit einem letalen Verlauf (56,3 %) geringes oder Untergewicht hatten.

Die biologischen Merkmale der Patienten mit foudroyanter letaler Totalnekrose des Pankreas waren niedriges Lebensalter (Median 33,3 Jahre) und Übergewicht. Die Ätiologie der Erkrankung war bei 77,8 % der Patienten Alkoholabusus, der hier noch nicht zu einer Pankreasfibrose geführt hatte.

Unter den Patienten mit günstigem Verlauf einer subtotalen Nekrose befand sich eine Gruppe mit besonderen Merkmalen: während bei den Patienten mit weniger ausgedehnten und bei den Patienten mit Totalnekrosen die alkoholische Ätiologie gegenüber der biliären weit überwog, waren diese bei subtotaler Nekrose zu gleichen Anteilen gegeben (je 37,5 %). Bei fünf von den sieben Patienten, die eine subtotale Nekrose überlebten, bestand eine biliäre Ätiologie; es waren vier männliche Patienten und eine Patientin im Alter von 43 bis 56 Jahren. Alle Patienten hatten Übergewicht. Einer der drei Patienten, die eine totale Pankreasnekrotisierung überlebten, wies die gleichen Merkmale auf: biliäre Ätiologie, Alter von 50 Jahren, Übergewicht. Es ist zu folgern, daß die ausgedehnte Pankreasnekrose biliärer Ätiologie bei gleichem Risikofaktor Übergewicht eine erheblich bessere Prognose hat als die ausgedehnte Nekrose alkoholischer Ätiologie. Die Tabelle 63 zeigt die Risikofaktoren.

Tabelle 64 zeigt relative Häufigkeiten und Mediane einiger wesentlicher Morbiditätsfaktoren und Verlaufsparemeter bei den Patienten mit verschiedenem Nekrotisierungsgrad. Alle zeigen den mit zunehmender Nekrosenausbreitung aggravierenden Schweregrad der Erkrankung an. Als Parameter der Entwicklungsgeschwindigkeit der Erkrankung wurde die Dauer von akut aufgetretenen Schmerzen bis zur Klinikaufnahme gewertet. Der Median der Tage, die die Schmerzen gedauert hatten, war bei Patienten mit 30 %iger Pankreasnekrose 10,3; er war bereits bei Patienten mit 50 %iger Nekrose mit 3,3 erheblich niedriger und bei Patienten mit subtotaler und Totalnekrose weiter auf 0,4 und 0,2 Tage gesenkt. Bei den Patienten mit letalem Verlauf jeder morphologischen Kategorie zeigte der Median jeweils

Tabelle 63: Alter, Begleitkrankheiten und Übergewicht
bei Patienten verschiedenen Grades der
Pankreasnekrose

Risikofaktor	30 %	50 %	Subtotal	Total
<u>Alter</u>				
(Jahre, Median)				
Überlebende Pat.	41,0	40,0	44,0	50,0
Gestorbene Pat.	50,5	59,5	61,0	33,3
<u>Begleitkrankheiten</u>				
Überlebende Pat. %	5,6	12,5	28,6	33,3 ²⁾
Gestorbene Pat. %	50,0 ¹⁾	44,4	66,7	36,4
<u>Übergewicht</u>				
Überlebende Pat. %	38,9	46,9	100,0	66,7 ³⁾
Gestorbene Pat. %	50,0 ¹⁾	50,0	22,2	81,8

¹⁾ einer von zwei Patienten

²⁾ einer von drei Patienten

³⁾ zwei von drei Patienten

Tabelle 64: Verlaufsparemeter und Morbiditätsfaktoren bei Patienten mit verschiedenem Ausmaß der Pankreasnekrose. Median, relative Häufigkeiten

Parameter	Nekroseausmaß			
	30 %	50 %	subtotal	total
Entwicklungsgeschwindigkeit (Dauer von Beschwerden bis Klinikaufnahme in Tagen, Median)	10,3	3,3	0,4	0,2
Klinischer Schweregrad III nach Schönborn und Kümmerle bei Indikationsstellung (Patienten)	2,6 %	14,0 %	31,2 %	71,4 %
Inzidenz extrapankreatischer Nekrosenausdehnung (Patienten)	23,7 %	46,0 %	68,8 %	85,7 %
Inzidenz hämorrhagischer Nekrotisierung (Patienten)	5,3 %	16,0 %	12,5 %	57,1 %
Inzidenz bakterieller Nekrosenkontamination bei 77 Patienten	27,3 %	35,3 %	50,0 %	66,7 %
Häufigkeit postoperativer Komplikationen (Patienten)	26,3 %	52,0 %	68,7 %	85,7 %
Dauer des postoperativen Klinikaufenthalts (Tage, Median)	28,5	40,5	37,0	54,0

einen noch bedeutend kürzeren Verlauf an. Innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der akuten Schmerzen hatten 71,4 % der Patienten mit Totalnekrose, 43,8 % der Patienten mit subtotaler Nekrose, 26,0 % der Patienten mit 50- und 10,5 % der Patienten mit 30 %iger Nekrose die Klinik aufgesucht.

Die Letalität dieser Patienten war signifikant erhöht, bei dem Kollektiv auf 64,7 % gegenüber 21,4 % der Patienten, die länger als 24 Stunden Schmerzen gehabt hatten. Dieser Parameter könnte, unter Beachtung der Gesamtsymptomatologie, als Index des pathomorphologischen und klinischen Schweregrades der Erkrankung mitberücksichtigt werden.

Der klinische Schweregrad III nach SCHÖNBORN und KÜMMERLE trat zwar ansteigend, aber relativ selten bei Patienten mit Partialnekrosen, jedoch bei 71,4 % der Patienten mit Totalnekrose auf; in ähnlicher Proportionalität bestanden hämorrhagische Nekrotisierungsprozesse. Ein Ausbruch der Nekrosen in das Retroperitoneum korrelierte mit dem Ausmaß von Partialnekrosen und fand sich bei fast allen Patienten mit Totalnekrose des Pankreas (85,7 %). Ob ein kausaler Zusammenhang darin zu sehen ist, daß die Kurve der Frequenzen von EPN derjenigen von postoperativen Komplikationen parallel läuft, ist nicht mit Sicherheit zu sagen.

Die Patienten mit subtotaler Nekrose konnten geringfügig früher aus der Klinik entlassen werden als die Patienten mit Nekrosen von 50 Prozent des Pankreas. Eine bakterielle Besiedlung fand sich bei Patienten mit einer Totalnekrose annähernd so häufig wie der klinische Schweregrad III, sie war jedoch bei partiellen Nekrotisierungen wesentlich häufiger als der Schweregrad III, also auch unter leichterer Verlaufsform anzutreffen.

Expancreatische Nekrosen, Hämorrhagien oder eine bakterielle Infektion der Nekrose verschlechterten die Prognose erheblich.

Die Letalität der vier Patientenkollektive korrelierte signifikant mit der Ausdehnung des Nekrotisierungsprozesses ($p < 0,0001$ nach Chi-Quadrat-Test).

Die Symptomatologie der schweren ödematösen Pankreatitis ließ keine Unterscheidung von Partialnekrosen mittleren Ausmaßes zu. Als Merkmal kann ihr relativ gutes Ansprechen auf die präoperativ durchgeführte konservative Therapie angesehen werden; bei 40 % der Patienten trat eine Besserung des klinischen Bildes ein, geurteilt nach dem Wechsel des klinischen Schweregrades nach SCHÖNBORN und KÜMMERLE unter Einbeziehung der Zwischenstufen. Eine Zustandsverschlechterung ereignete sich nicht.

Zusammenfassend ergibt sich aus der vorliegenden Untersuchung, daß der Krankheitsverlauf der nekrotisierenden Pankreatitis von dem Ausmaß der Parenchymnekrose abhängig ist. Bei allen Nekrosegraden wirken ein schneller Entwicklungsprozeß sowie die Ausbildung extrapankreatischer Nekrotisierungen, eine Hämorrhagie und die Bakterienbesiedlung der Nekrose aggravierend.

Teilnekrotisierung und Totalnekrose scheinen sowohl im Hinblick auf die biologische Struktur der Erkrankten wie auf den klinischen Verlauf getrennte Krankheitseinheiten darzustellen, die subtotale Nekrose, das progredienteste Stadium der partiellen Nekrotisierung zu sein.

10.4 Die chronische nekrotisierende Pankreatitis (CNP)

Bei 53 Patienten (44,9 %) bestanden chronisch-entzündlich bedingte narbig-fibrotische Gewebsveränderungen des Pankreasparenchyms. Die auf der Basis einer chronischen Pankreatitis ablaufende Nekrotisierung hatte eine relativ gute Prognose. Es konnten 43 Patienten aus der Klinik entlassen werden; die Letalität war 18,9 %.

WANKE (110) gibt an, daß nach Ergebnissen pathologisch-anatomischer Untersuchungen bei 85 % der Fälle von nekrotisierender Pankreatitis mehr oder weniger diskrete chronische Parenchymveränderungen bestehen, die als Wegbereiter nekrotisierender Prozesse aufzufassen seien. SCHMIDT (89) sah bei 9,8 % von 92 Patienten, die an akuter Pankreatitis verstorben waren, einen akuten Schub einer chronischen Pankreatitis, etwa bei jedem 10. Patienten mit einer akuten Pankreatitis letalen Verlaufs.

In klinischen Arbeiten wird auf den Faktor Chronizität selten eingegangen. KÜMMERLE berichtet, daß bei zwei von 15 (13,3 %) vor- und frühzeitig operierten Patienten (57) und bei 30 von 135 ebenfalls (22,2 %) chirurgisch behandelten Patienten (58) ein schwerer hämorrhagisch-nekrotisierender Schub einer chronisch-rezidivierenden Pankreatitis bestand. ALDRETE (1) fand bei 12 von 31 (38,7 %) wegen nekrotisierender Pankreatitis operierten Patienten eine chronische nekrotisierende Pankreatitis vor.

Die CNP findet insofern Eingang in die klinische Statistik, als die Anzahl vorausgegangener Schübe als Prognosekriterium einer akuten Erkrankung gewertet wird; der zweite oder dritte Schub einer akuten Pankreatitis verläuft im allgemeinen weniger foudroyant als der erste bis zweite (80, 88).

Dies erklärt sich aus den pathomorphologischen Gegebenheiten. Eine Pankreasnekrose, in geringerem Maß auch eine schwere ödematöse Pankreatitis, hinterläßt Narbenzüge, die spätere

Nekrotisierungsprozesse aufhalten. Doch hängt es auch hier von der Dynamik eines Nekrotisierungsprozesses ab, ob sich ein leichteres oder schwereres Krankheitsbild entwickelt (3).

Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten mit CNP hatten sich ausschließlich Teilnekrosen entwickelt, bei je knapp der Hälfte der Patienten eine solche von 30 und 50 Prozent, bei 3 Patienten (5,7 %) jedoch eine subtotale Nekrose des Pankreas. Bei den Patienten, die nach der Operation entlassen werden konnten, hatte sich die Symptomatik relativ langsam entwickelt; bis zur Aufnahme in die Klinik vergingen 10,8 Tage (Median). Die zehn Patienten mit einem letalen Krankheitsverlauf hatten die Klinik jedoch bereits nach 0,5 Tagen aufgesucht. Bei den meisten Patienten bestand ein mittelschwerer Krankheitsverlauf (Schweregrad II), vier Patienten (7,6 %) waren jedoch im Zustand beginnender Organkomplifikationen (Schweregrad II - III nach Schönborn und Kümmerle).

RANSON äußerte in einer Diskussion (83), daß er bei chronischer Pankreatitis niemals eine extrapankreatische Ausbreitung von Entzündungsprodukten gesehen habe. Wir fanden bei 66,0 % der Patienten extrapankreatische Nekrosen. Hämorrhagische Nekrosen bestanden bei 13,2 % der Patienten.

Nekrotisierungsprozeß und klinischer Verlauf waren bei den Patienten mit akuter nekrotisierender Pankreatitis wesentlich schwerer ausgeprägt und führten zu einer Letalität von 46,2 %. Neben der größeren Ausdehnung der Nekrosen hatten zwei weitere Faktoren einen Einfluß auf dieses Ergebnis.

Zum ersten waren die Patienten älter, was im wesentlichen auf den relativ hohen Anteil (40,0 %) weiblicher Patienten zurückging (Median 59 Jahre). Bei ihnen war eine Sterberate von 53,8 % zu verzeichnen. Bei Patientinnen mit CNP und Patienten beider morphologischer Formen bestanden Altersmediane von wenig über 40 Jahren.

Es ist erwähnenswert, daß weibliche Patienten einen relativ

kleinen Anteil der untersuchten Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis darstellten (34,7 %). Sie erkrankten jedoch relativ häufig (63,4 %) in höherem Alter an der schweren akuten Verlaufsform der Erkrankung. Männliche Patienten erkrankten eher in jüngerem Alter ohne eine Disposition für eine der Verlaufsformen.

Diese Inzidenzen werden wesentlich von der Ätiologie der Erkrankungen bestimmt. Bei Patienten mit CNP herrschte mit 73,6 % Alkohol als ätiologischer Faktor vor, bei ANP lag nur in 41,5 % der Fälle Alkoholabusus vor, während die unklare Ätiologie mit 26,2 % der nächsthäufige Faktor war, gefolgt von der biliären Ätiologie (20,0 %). Die letzteren dürften bei dem Kollektiv der alten Patientinnen vorgelegen haben.

Ein weiterer prognostisch ungünstiger Faktor der ANP war die bakterielle Infektion der Nekrosen¹⁾. Sie erfolgte bei akuter nekrotisierender Pankreatitis weit häufiger als bei chronischer nekrotisierender Pankreatitis. Die Letalität der Patienten mit einer Infektion der Nekrose bei akuter Pankreatitis war 70,0 %, die der Patienten mit einer Infektion der Nekrose bei chronischer nekrotisierender Pankreatitis 10,0 %. Wenn die Nekrosen nachweislich steril waren, bestanden bei Patienten mit ANP und CNP keine unterschiedlichen Letalitätsraten; sie lagen bei 13 %. Die Letalität der Patienten mit infizierten Nekrosen bei chronischer nekrotisierender Pankreatitis war somit nicht höher als die der Patienten mit keimfreien Pankreasnekrosen.

¹⁾ Es wurde bei 42 Patienten mit ANP (64,6 %), bei 35 Patienten mit CNP (66,0 %) eine bakteriologische Untersuchung von intraoperativ gemachten Nekroseabstrichen durchgeführt.

Hieraus lassen sich zwei Folgerungen ableiten:

Erstens, die akute nekrotisierende Pankreatitis wird erst durch die bakterielle Infektion gefährlich, zweitens, die Nekroseninfektion bei chronischer Pankreatitis hat keine wesentliche Auswirkung auf die Operationsletalität.

Weitere Faktoren, die die unterschiedliche Prognose der beiden Verlaufsformen der nekrotisierenden Pankreatitis bestimmen, sind die infolge der fibrotischen Parenchymveränderungen allgemein geringere Ausdehnung der Pankreasnekrosen und das geringere Alter der Patienten mit chronischer nekrotisierender Pankreatitis.

10.5 Bakterielle Besiedlung bei nekrotisierender Pankreatitis

Bei 30 von 77 untersuchten Patienten (39,0 %) wurde eine bakterielle Besiedlung der Nekrosen nachgewiesen; es fanden sich überwiegend gramnegative Darmkeime.

Die bakterielle Infektion von Pankreasnekrosen führte bei 50,0 % der Patienten zu einem letalen Krankheitsverlauf. Die Letalität der Patienten mit einem sterilen Nekrotisierungsprozeß war 12,8 %. Das Letalitätsrisiko bei infizierter Pankreasnekrose war bei unklarer Ätiologie der Erkrankung und Alter der Patienten von über 55 Jahren deutlich erhöht.

Einen entscheidenden Einfluß auf die Virulenz der bakteriellen Besiedlung hatte die Beschaffenheit des Pankreasparenchyms. 20 Patienten mit einer Keimbefestigung von Nekrosen zuvor intakten Parenchyms starben zu 70,0 % an der Krankheit.

Sechs der Patienten, bei denen der intraoperativ getätigte Abstrich Keimwachstum zeigte, waren am 1. bis 8. Tag nach Beginn der Erkrankung operiert worden; alle Patienten starben in der Klinik. Bei 14 Patienten war die Operation am 9. bis 31. Tag erfolgt; es starben acht Patienten (57,1 %). Zehn Patienten

wurden nach dem 31. Tag des Krankheitsgeschehens operiert; einer von ihnen starb (10,0 %). Die Tatsache, daß schwerster und letaler Krankheitsverlauf und frühe Bakterienbesiedlung der Pankreasnekrosen koinzidierten, läßt an einen pathogenetischen Zusammenhang beider Faktoren denken.

Die bakterielle Komponente der nekrotisierenden Pankreatitis hat je nach Infektionsmodus zwei grundsätzlich verschiedene ätiopathogenetische Aspekte:

1. Bakterien befinden sich im Pankreasgang, wenn eine Noxe die Mucosabarriere schädigt; hierdurch wird es ermöglicht, daß Endotoxine und proteolytische Enzyme der Bakterien Acinuszellmembranen zerstören und Zellnekrosen herbeiführen. Die Bakterien sind der primäre Pankreatitisfaktor (9, 54, 56, 102, 120).
2. Die fulminante Nekrosenausbreitung und eine damit verbundene Schwächung der Abwehrkraft des Patienten führen zum Angehen einer Infektion durch im Pankreasgang befindliche oder lymphogen oder hämatogen eingeschleuste beziehungsweise vom Colon transmural herangeführte Bakterien, die ihrerseits auf den Nekrotisierungsprozeß einwirken. Die Bakterienbesiedlung erfolgt sekundär (113, 114).

Zu dem Problem der bakteriellen Genese der nekrotisierenden Pankreatitis wurde seit Anfang dieses Jahrhunderts immer wieder, vor allem tierexperimentell, gearbeitet.

Eine durch Injektion von Duodenalsaft in den Pankreasgang von Hunden und Katzen induzierte akute Pankreatitis kam nicht zustande, wenn der Duodenalsaft zuvor durch Filterung (Berkefeld) sterilisiert worden war (119). Die intraperitoneale Injektion von Lösungen aktivierter proteolytischer Enzyme war nicht toxisch, solange sie bakterienfrei war (19). PFEFFER entwickelte bei Hunden das Versuchsmodell der geschlossenen Duodenalschlinge (74), mit dem bis heute gearbeitet wird (13, 54, 71);

die Regurgitation von Duodenalflüssigkeit in den Pankreasgang verursachte eine hämorrhagische nekrotisierende Pankreatitis. Durch Einbringen von Antibiotica in die Schlinge entstand eine in Abhängigkeit von der Wirksamkeit des Medikamentes abgeschwächte Pankreasnekrotisierung (9). Ein Antibioticum, das nach Einbringen in die Schlinge vollkommenen Infektionsschutz bot (KEFLIN), war bei intravenöser Gabe wirkungslos (101). Die Infusion mit E.coli infizierter Galle in den Pankreasgang von Katzen löste die Zerstörung des Gangepithels mit anschließender Parenchymnekrose aus, während die Infusion von mit Pankreassaft inkubierter Galle sowie einer Gallensalz-Trypsin-Lösung nur die Entleerung der Epithelien von Promucin-Granula sowie ein interstitielles Pankreasödem auslöste (56). Die Schlingenflüssigkeit wurde durch verschiedene Kombinationen von Bakterien, Blut, Plasma oder hämolysierten Erythrozyten und Endotoxin sowie Trypsin verändert. Die stärkste Wirkung im Bezug auf die Erzeugung einer hämorrhagischen nekrotisierenden Pankreatitis zeigten inkubierte Mischungen von E.coli, Blut und Trypsin, von Endotoxin, Blut und Trypsin sowie von Endotoxin und hämolysierten Erythrozyten (120).

SEELIG nahm später (97) zu diesen Versuchen Stellung; er vermutete, daß eine Substanz des Erythrozytenstromes die Aktivierung der C3-Komponente des Serumkomplementssystems einleitet, die bei der Cytolyse durch Endotoxin wirksam ist. Der Abfall des Serumkomplements war bei Ratten dem Ausmaß des Parenchymschadens in etwa proportional (96).

KEYNES (54) erzeugte in Versuchen mit der Pfeffer'schen Schlinge durch Einwirken der Schlingenflüssigkeit sowie durch Instillation von Galle mit Faeces eine nekrotisierende Pankreatitis, bei Instillation von Galle allein sowie nach Sterilisierung der Schlingenflüssigkeit eine ödematöse Pankreatitis, nach Instillation von Neomycin in die Schlinge eine abortive nekrotisierende Pankreatitis.

Es wurden die Enzymaktivitäten gemessen. Bei ödematöser Pankreatitis waren die der Amylase stark, die der proteolytischen Enzyme und die Protease-Inhibitoren-Aktivitäten nicht erhöht. Bei nekrotisierender Pankreatitis war die Aktivität der Amylase deutlich geringer, die der Proteasen jedoch signifikant, die Proteasen-Inhibitoren-Aktivität aber nicht signifikant erhöht. Bei den mit Neomycin behandelten Hunden war die Amylasenaktivität so hoch wie bei unbehandelten Tieren, jedoch die Proteasenaktivität signifikant niedriger. Durch Reaktion der Körperflüssigkeiten (Peritoneal-Flüssigkeit, Lymphe, Plasma) mit auf die Spezifität der körpereigenen Proteasen eingestellten synthetischen Aminosäurekomplexen (Benzoyl-Arginin-Amid) und mittels Elektrophorese konnte nachgewiesen werden, daß das bei bakteriell induzierter nekrotisierender Pankreatitis in den Körperflüssigkeiten gefundene proteolytische Enzym ein sehr breites Wirkungsspektrum hatte, das weder dem des Trypsin oder Chymotrypsin noch dem der Elastase oder Carboxypeptidase entsprach, sondern vielmehr im Hinblick auf Spezifität und Stabilität dem von bakteriellen Proteasen vergleichbar war.

In der Pankreasgewebssuspension von Hunden mit Pankreasnekrose ließen sich die auch in der Duodenalschlinge gefundenen Bakterien in Konzentrationen von 10^5 bis 10^9 /ml nachweisen. In der Pankreasgewebssuspension von Hunden mit ödematöser Pankreatitis ließ sich kein Bakterienwachstum nachweisen; einer der Hunde hatte eine Infektion der Peritonealflüssigkeit.

Die Erzeugung einer nekrotisierenden Pankreatitis bei Hunden (102) durch Injektion von *E. coli* und anderen Bakterien in den Pankreasgang war von einer ausreichend hohen Konzentration der Bakterien abhängig: 10^3 /ml erzeugten eine leichte interstitielle Pankreatitis, 10^6 /ml eine massive hämorrhagische Pankreasnekrose. Es war für den Eintritt der Pankreasnekrose ein hoher Grad von Gangobstruktion Bedingung. Die Induktion der Pankreasnekrose konnte auch mit primär nicht nekrosenerzeugenden Bakterien erreicht werden, wenn ein lokales Schwartzman-Sanarelli-Phänomen, also eine Thrombosierung der kleinen Gefäße, ausge-

löst wurde.

In einer 1977 erschienenen Arbeit berichtete GREGG (33), daß er bei der endoskopischen Kanülierung des Pankreasganges bei 11 von 35 untersuchten Patienten mit akuter oder chronischer rezidivierender Pankreatitis sowie bei 3 von 5 Patienten mit Pankreascarcinom eine bakterielle Besiedlung des Pankreasganges vorfand. Die meisten Patienten wiesen Abnormitäten des Pankreasganges auf. Fünf von elf Patienten hatten Fieber, neun starke Schmerzen. Systemische Antibiotica-Gabe war wirksam.

Nach der herrschenden Lehrmeinung erfolgt die bakterielle Infektion pankreatischer Nekrosen sekundär (3, 4, 18, 28, 36, 39, 57, 80, 107, 115 u.a.). Da über Pathogenese und Morphogenese bakteriell infizierter pankreatischer Nekrosen und peripankreatischer Nekrosen Unklarheit besteht und sie überdies äußerst vielgestaltig auftreten (18), ist die Begriffsbestimmung unscharf und es sind in der Literatur unterschiedliche, im Detail manchmal auch widersprüchliche Definitionen zu finden.

RANSON, der den Begriff Pankreaneekrose aus klinisch-therapeutischen Gründen ausdrücklich vermeidet (80), geht davon aus, daß sich bei akuter Pankreatitis ein enzymreiches Exsudat bildet (steriler Abszeß); dieses kann bakteriell infiziert werden. In diesem Fall spricht er von einer peripankreatischen Infektion (Major peripancreatic infection MPI) (79), synonym von einer intraabdominellen Sepsis oder einem infizierten Abszeß. Der peripankreatische Abszeß sei dadurch gekennzeichnet, daß er keine umschließende Wand habe. Wenn sich peripankreatisches Exsudat nicht, wie meist, spontan zurückbilde, so würde es von Bindegewebe umgeben. Wenn in ein solches Gebilde Bakterien eintreten, benennt er es infizierte Pseudocyste, während andere Autoren auch dies einen Abszeß nennen würden. Zu ihnen gehört McMAHON (67): pankreatisches Exsudat könne bei seiner Entstehung oder im späteren Verlauf von Bakterien besiedelt werden; im zweiten Fall sei es von Granulationsgewebe umschlossen und

daher als Abszeß zu bezeichnen.

KUMMERLE (58, 60) spricht von der bakteriellen Infektion als Abszeß, der sich als Spätkomplikation ausgebrochener peripankreatischer Nekrosen oder sequestrierter nekrotischer Drüsenteile einstellt.

DONAHUE (18), HOLLENDER (39) und WARSHAW (112) definieren die bakteriell besiedelte Nekrose als infiziertes eitriges Material in der Drüse, das die Tendenz hat, sich über die Drüse hinaus in das umgebende Gewebe auszubreiten. Es wird als Abszeß bezeichnet.

HUBBARD (44), der bei der Operation einiger Patienten große Massen bakteriell infizierten nekrotischen Gewebes im retroperitonealen Raum fand, versteht diese als Folgezustand einer weniger foudroyanten, in die gangränöse und schließlich eitrige Form übergehenden hämorrhagischen Pankreatitis.

Auf einen unterschiedlichen zeitlichen Ablauf von "Abszessen" (auch lesser sac collections) machen auch BOLOOKI (8) und DONAHUE (18) aufmerksam; es treten Abszesse synchron zu der akuten Krankheitsphase mit einer schweren Symptomatik auf, DONAHUE schlägt die Bezeichnung Primärabszeß vor, oder nach der akuten Phase und unter einem leichteren Krankheitsbild, Sekundärabszeß. Im ersten Fall dürfte ein virulenterer Entzündungsprozeß bestehen (8).

Wir definieren den Pankreasabszeß als von einer histologisch verifizierbaren und makroskopisch identifizierbaren Abszeßmembran umgebene, bakteriell infizierte Zone nekrotischer Gewebeseinschmelzung intra- oder extrapankreatischer Lokalisation. Eine diffus im Retroperitoneum verbreitete bakteriell besiedelte nekrotisierende Entzündung betrachten wir als pankreatische Retroperitonitis. Dies kommt dem von RANSON (79) verwandten Terminus Major peripancreatic infection (MPI) nahe.

Ein Abszeß in diesem Sinn wurde bei der Operation von 9 von 30 Patienten (30,0 %), eine Retroperitonitis bei 21 Patienten

(70,0 %) vorgefunden. Ein Abszeß führte in 11,1 %, eine pankreatische Retroperitonitis in 66,7 % der Fälle zu einem letalen Krankheitsverlauf. Die Retroperitonitis, die ganz überwiegend bei im frühen Krankheitsverlauf operierten Patienten bestand, stellt also die gefährlichere Form der septischen Pankreasnekrose dar und dürfte dem von DONAHUE (18) postulierten Primärabszeß und dem von BOLOOKI (8) beobachteten früh auftretenden virulenteren Abszedierungsprozeß entsprechen.

Die Inzidenz und Prognose der Pankreasinfektion hängen von dem Schweregrad des Nekrotisierungsprozesses und des klinischen Verlaufs sowie auch von der Ätiologie der Erkrankung ab (80, 114). Die Letalität wird als hoch angegeben. 50 bis 91 % aller Todesfälle bei nekrotisierender Pankreatitis gehen auf septische Komplikationen zurück (89, 113, 114). Ohne Drainage der infizierten Nekrosen oder Abszesse sterben 100 % der Patienten (18, 22), nach Drainageoperationen 42 bis 47 % (8, 22, 28), in einer Patientenserie 8,2 % von 12 Patienten (18).

Bei den in dieser Arbeit vorgestellten Patienten war um so häufiger eine Bakterienbesiedlung der Nekrosen nachgewiesen worden, je weiter der Nekrotisierungsprozeß fortgeschritten war. Es bestanden Infektionsfrequenzen wie folgt:

30 Prozent Nekrose	27,3 %
50 Prozent Nekrose	35,3 %
Subtotale Nekrose	50,0 %
Totalnekrose	66,7 %

In Abbildung 6 sind die Anteile der Patienten mit Keimbesiedlung der Nekrose und mit sterilem Nekrotisierungsprozeß an den nach dem Nekroseausmaß klassifizierten Patientenkollektiven graphisch dargestellt.

Die Letalität der Patienten war im Fall des Bakterienbefalls einer 50 %igen Nekrose um 30 %, einer subtotalen und Totalnekrose um 50 % höher als bei Sterilität der Nekrose: 50,0 % 66,7 % und 83,3 % in der Reihenfolge der Nekrosegrade.

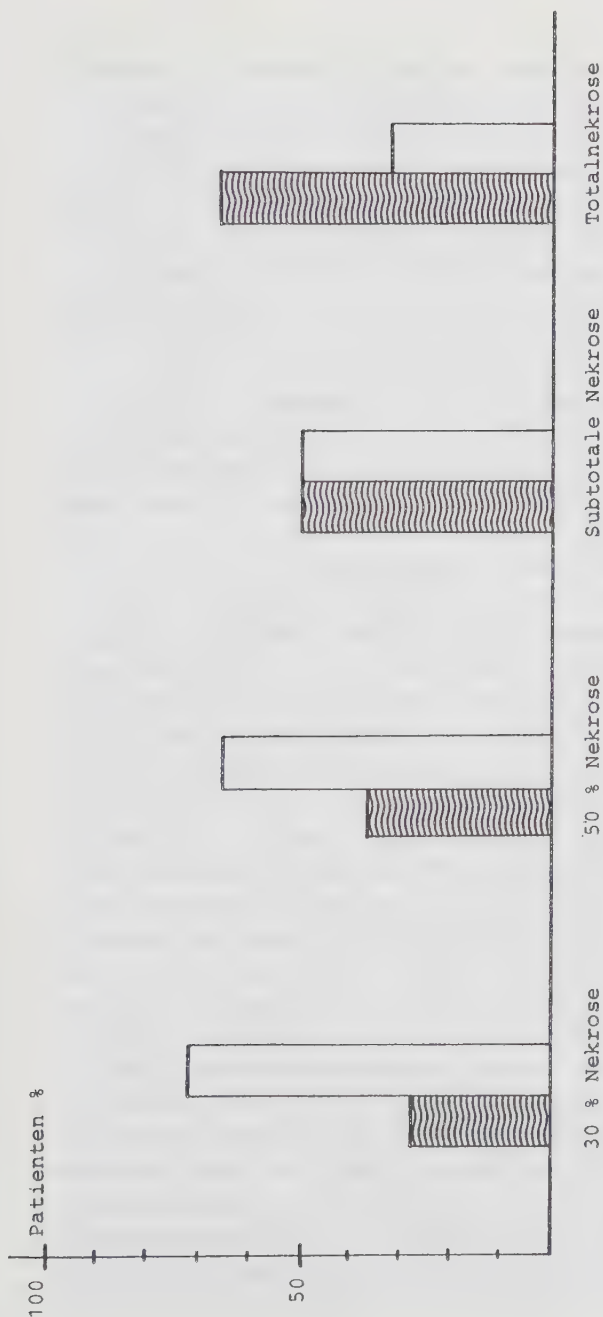


Abbildung 6: Bakteriologischer Status bei Patienten mit verschiedenem Ausmaß der Pankreasnekrose (N=77)

Markiert: Keimbeseidlung der Nekrose weiß: sterile Nekrose

Ordinate: Anteil der Patienten an der Gruppe einer Nekrosenkategorie

% Keimbeseidelte Nekrose:

30 % Nekrose	50 % Nekrose	Subtot.Nekr.	Totalnekr.
27,3	35,3	66,7	66,7
72,7	64,7	33,3	33,3

% Keimfreie Nekrose:

Bei 30 %igen Nekrosen war die Letalität in beiden Fällen 0 %.

RANSON (80) gibt für die klinische Evidenz einer septischen Komplikation im Bereich der pankreatischen Nekrosen einen Erwartungswert von zwei bis drei Wochen nach Krankheitsbeginn an. Er konnte bei einigen Patienten zwar bereits am Tag der Klinikaufnahme eine Keimbefestigung im Bereich des Pankreas nachweisen, glaubte dann aber, in der Anamnese der Patienten Hinweise auf zuvor abgelaufene Pankreatitiden zu sehen. WARSHAW betrachtet die Pankreasnekrose bis zum 7. bis 10. Krankheitstag als steril (115). ALEXANDER (2) hält eine Infektion bereits am 3. bis 6. Behandlungstag für möglich. Nach klinischen Berichten wurde die Diagnose eine bis sechs Wochen nach Therapiebeginn gestellt (80, 105, 114), ein Abszeß wurde im Mittel am 37. Tag der Krankheit drainiert (22).

Es wurde bereits erwähnt, daß bei unseren Patienten intraoperativ schon vom ersten Tag nach Krankheitsbeginn an Bakterien in Pankreasnekrosen vorgefunden wurden und daß alle innerhalb der ersten Woche des Krankheitsgeschehens operierten Patienten mit infizierten Nekrosen in der Klinik starben. In dem gleichen Krankheitszeitraum operiert, überlebten zwei Drittel der Patienten mit sterilen Nekrosen. RANSON (80) führt an, daß die Diagnose septischer Komplikationen im Frühstadium schwierig sei, weil ihre Symptome von denen der schweren Pankreatitis in der Akutphase überdeckt würden. Bei unserem Patientenkollektiv war die fulminante, letal verlaufende akute Pankreatitis ganz überwiegend eine septische Pankreatitis.

Es wird eine postoperative Letalität von 100 % bei schwerer und 14 % bei leichter septischer Pankreatitis angegeben (79, 82). Bei unserem Patientengut bestand eine entsprechende Differenzierung. Bei zehn Patienten mit einem leichten klinischen Schweregrad einer infizierten Nekrose kam es zu einer Letalität von 10,0 %; sie wurden mehrheitlich nach dem 31. Krankheitstag operiert. Zwanzig Patienten mit schwerer, in 70 % der Fälle letal verlaufender septischer Pankreatitis wurden in den ersten 8 Tagen und auch später nach Krankheitsbeginn operiert, zum

Beispiel je ein Patient mit Totalnekrose des Pankreas und ausgedehnten extrapankreatischen Nekrosen unter dem Bild des klinischen Schweregrades III nach SCHÖNBORN und KÜMMERLE am 13. und 14. Tag des Krankheitsgeschehens. Die Patienten, die in dem Intervall unseres Schemas 9. bis 31. Krankheitstag operiert wurden, Letalität 57,1 %, stellen eine Mischgruppe beider Verlaufsformen dar. Das Schema ist als ein statistischer Behelf aufzufassen, seine Kriterien sind in Abschnitt 3.8 erläutert.

Die Tabellierung einiger verlaufsbestimmender Faktoren nach dem Schema der drei Operationszeitintervalle (Tabellen 58 - 62) zeigt, daß bei den Patienten mit bakterieller Besiedlung der Nekrose, die im 1. und 2. Intervall operiert wurden, eine Häufung gravierender Faktoren bestand. Der Altersmedian war über 50 Jahre, nur bei diesen Patienten bestand das Vollbild systemischer Organkomplikationen (Schweregrad III nach Schönborn und Kümmeler). Es hatten sich überwiegend subtotal und Totalnekrosen sowie bei allen, bis auf einen, Patienten mit letalem Verlauf weitreichende extrapankreatische Zerfallsräume gebildet. Bei allen, bis auf einen, Patienten mit letalem Krankheitsverlauf bestand eine akute nekrotisierende Pankreatitis.

Bei den nach dem 31. Tag operierten Patienten mit infizierten Nekrosen bestand in Bezug auf Qualität und Quantität der genannten Parameter ein ähnliches Bild wie bei allen Patientengruppen mit keimfreier Nekrose. Es stand die Bildung von Abszessen beziehungsweise Nekrosehöhlen im Vordergrund. Unter diesen Patienten befanden sich die drei, die eine Totalnekrose des Pankreas überlebten.

Im Hinblick auf das relativ hohe Durchschnittsalter der im ersten und zweiten Intervall operierten Patienten mit septischer nekrotisierender Pankreatitis ist davon auszugehen, daß hier auch die Operation als solche als Morbiditätsfaktor wirksam war. Bei alten Patienten sind die Leistungsreserven reduziert und die durch das Operationstrauma gegebenen Belastungen

schwerer zu kompensieren (56A). RANSON (80, 84) lehnt die operative Behandlung von Pankreasnekrosen im Akutstadium unter anderem wegen der von ihm beobachteten Zunahme letaler Krankheitsverläufe infolge von nach seiner Einschätzung operationsbedingt gehäuft auftretenden respiratorischen Störungen ab. IMRE (46) vertritt einen ähnlichen Standpunkt.

Jedoch scheinen alte Patienten auch eine verminderte Toleranz gegenüber dem pankreatischen Krankheitsprozeß zu besitzen, was sich in der vorliegenden Untersuchung darin ausdrückt, daß der Grad des nekrotischen Pankreaszerfalls sowie auch die bakterielle Besiedlung der Nekrosen präoperativ mit dem ansteigenden Lebensalter der Patienten korrelierten.

Die Tatsache, daß bei einigen der Patienten mit bakteriell infizierten Nekrosen und foudroyantem Krankheitsverlauf die bakterielle Besiedlung bereits zu Krankheitsbeginn nachgewiesen wurde, läßt an die Möglichkeit denken, daß diese Verlaufsform durch eine primäre bakterielle Infektion des Pankreas verursacht wird; in diesem Fall wäre die bakterielle Komponente des Nekrotisierungsprozesses für seine besonders fulminante Ausbreitung verantwortlich. Es könnte sich dabei um besonders virulente Keime handeln; hierfür spricht die Tatsache, daß nur bei Patienten dieser Gruppe das Bild der allgemeinen Intoxikation voll ausgeprägt war.

Bei der anderen Patientengruppe, bei der die Krankheit von vornherein leichter verlief, und die Bakterienbesiedlung meist zu einer Abszeßbildung geführt hatte, dürfte die Infektion sekundär erfolgt gewesen sein.

Im Zusammenhang mit der hohen Letalität bei septischer Pankreatitis - 15 der 21 Todesfälle (71,4 %), die sich in der Gruppe von 77 bakteriologisch untersuchten Patienten ereigneten, gingen auf sie zurück - wird die Antibiotica-Prophylaxe septischer Komplikationen diskutiert. In zwei randomisierten

Doppelblindstudien über die Wirkung von Ampicillin (11, 24), die allerdings nur Patienten mit sehr leichtem Krankheitsverlauf (Klinikaufenthalt 9 bis 12 Tage) erfaßt hatten, wurde keine Senkung der Infektionsrate durch das Antibioticum erreicht. Es entwickelten gerade in einer der behandelten Gruppen 2 Patienten einen Pankreasabszeß; es waren 4,2 %, was der üblichen Frequenz von Pankreasabszessen entspricht. Solche bildeten sich auch unter Vorbehandlung mit Tetracyclin (8). Zwei weitere Studien lieferten ähnliche Ergebnisse (55, 100). Dagegen steht, daß GREGG (33) bei leichten pankreatitischen Schüben durch eine systemische Antibiotica-Therapie einen Rückgang von Fieber und Schmerzen erreichte.

Einige Autoren schlagen die Gabe von Breitband-Antibiotica bei schwerer nekrotisierender Pankreatitis vor (11, 24, 100). Es ist jedoch "logischerweise sicher (114)", daß Antibiotica den Infektionsprozeß bei Pankreasnekrosen nicht aufhalten können. Die Substanzen erreichen am Ort der Infektion keine ausreichend hohe Konzentration; denn ein nekrotisierend entzündetes Pankreas wird avaskulär (8, 39), die Infektion besteht in totem Gewebe (113). Gleichzeitig nimmt die Virulenz der Bakterien unter Sauerstoffmangelbedingungen zu, weil die Granulozyten die Fähigkeit zur Phagozytose verlieren (45).

Als alternatives Therapieverfahren bei schwerer septischer nekrotisierender Pankreatitis erscheint eine aggressive lokale Antibiotica-Anwendung bei möglichst frühzeitig durchgeführter Operation denkbar. Sie könnte intraoperativ nach Entfernung der Nekrosen durch antibiotischen Puder und postoperativ durch Instillation hochkonzentrierter Antibiotica-Lösungen über Drainagen in den Wundbereich erfolgen.

Schlußfolgerungen: Bei Bakterienbesiedlung der Nekrosen traten zwei Schweregrade der nekrotisierenden Pankreatitis auf. Aufgrund der Untersuchungsergebnisse besteht Anlaß zu der Annahme, daß bei der foudroyanten Verlaufsform eine primäre bakterielle Infektion des Pankreas zugrunde liegt; diese könnte für den besonders aggressiven Nekrotisierungsprozeß und die nur bei dieser Patientengruppe auftretende allgemeine Intoxikation verantwortlich sein. Bei der anderen Patientengruppe war der Krankheitsverlauf von vornherein leichter und die bakterielle Besiedlung führte meist zur Bildung von Abszessen. Es dürfte sich hier um eine sekundäre Infektion handeln.

Bei bakterieller Nekrosenbesiedlung könnte lokale Antibiotikabehandlung effizient sein.

10.6 Prognostische Wertigkeit klinischer und biochemischer Parameter

Um unter den Patienten, die an einer akuten Pankreatitis erkrankt sind, diejenigen 5 bis 10 % der Patienten zu identifizieren, bei denen schwere und lebensgefährliche Komplikationen zu erwarten sind, haben sich nach GÜLZOW (34) viele Autoren zum Teil richtungsweisend bemüht, Krankheitsparameter aufzustellen, die einen komplizierten Verlauf in seinem Anfangsstadium erkennen lassen (23, 34, 42, 48, 51, 58, 68, 75, 76, 77, 80, 88, 94, 95). In der Behandlung der Patienten, bei denen sich eine schwere Verlaufsform der Krankheit entwickelt hat, werden verschiedene Wege beschritten. Während einige Autoren zunächst grundsätzlich mit intensivmedizinischen Mitteln eine Besserung zu erreichen versuchen (2, 7, 21, 30, 42, 115), sehen andere die einzige Möglichkeit, die hohe Letalität bei schwerer nekrotisierender Pankreatitis zu senken, darin, das nekrotische Gewebe zu entfernen, bevor es zu einer Intoxikation des Organismus geführt hat, also sehr früh zu operieren; wobei

es noch an Kriterien zur Früherfassung dieser Verlaufsform mangle (38,94).

Andere lehnen eine Operation in der Frühphase der Erkrankung ab, weil es darunter vermehrt zu cardiorespiratorischen Störungen und einer erhöhten Letalität gekommen sei (46, 80, 82, 84). Sie beschränken die Operationsindikation auf septische Spätkomplikationen. RANSON (80, 82, 84) behandelt intensivmedizinisch und mit Peritoneallavage. Hierunter sei die Frühletalität von 39 bis 65 % unter chirurgischer Therapie auf 0 bis 18 % gesenkt worden. Das Verfahren sei allerdings nur bei dem mittelschweren Krankheitsverlauf (3 bis 5 prognostische Zeichen) (siehe Tabelle 66) wirksam. Überdies sei die Inzidenz der peripankreatischen Infektion, die er in der zweiten bis dritten Krankheitswoche erwartet, unvermindert, so daß die Anzahl der Patienten, die im späteren Verlauf sterben, unabhängig von der Anzahl derer, die mit Hilfe der Peritoneallavage überleben konnten, fast ebenso hoch sei wie die der intensivmedizinisch Behandelten. Annähernd alle nach der Peritoneallavage auftretenden Todesfälle wurden durch bakterielle Pankreasinfektionen verursacht. Die Letalitätsraten bewegten sich, in Abhängigkeit von den Schweregraden der Erkrankung, zwischen 14 und 100 %, sie lagen im Mittel bei 48 %. Die Letalität bei operativer Behandlung sei höher, weil sie noch häufiger zu septischen Komplikationen führe.

SCHÖNBORN (94) berichtet hingegen, daß zwar von 20 Patienten mit voll ausgeprägten systemischen Organkomplikationen unter aktiv - intensivmedizinischer Therapie kein Patient die Krankheit überlebte, 18 Patienten hatten eine Totalnekrose, 2 Patienten umschriebene Nekrosen des Pankreas, jedoch von 10 operierten Patienten mit noch nicht voll ausgeprägtem Bild des komplizierten Verlaufs, bei denen Totalnekrosen des Pankreas bestanden, 6 überlebten und 2 weitere durch eine frühere Indikationsstellung überlebt haben würden, wie aus dem Vergleich aller Befundkonstellationen zu folgern war. Kriterium des Operationserfolgs war vor allem die akute Niereninsuffizienz; sie war bei den überlebenden Patienten noch nicht eingetreten.

Die Tabelle 65 zeigt Schemata zur Klassifizierung des Schweregrades der akuten Pankreatitis von sieben Autoren.

Alle Klassifikationen erfassen Parameter der toxischen Organkomplifikationen und die ihnen zugeordneten biochemischen Befunde sowie allgemeine und relativ spezifische Krankheitsparameter, zum Teil zur Darstellung verschiedener Schweregrade in gestaffelten Wertegruppen, einige Schemata zusätzlich den Abdominalbefund, nur einzelne das Alter der Patienten und den Parameter Fieber.

KÜMMERLE und Mitarbeiter (58, 95) und später HOLLENDER (42) haben als einzige den klinischen Kategorien pathomorphologische Befunde zugeordnet; in der Reihenfolge der Schweregrade ödematöse Pankreatitis, Teilnekrosen, Totalnekrose. Eine Operationsindikation ist im Fall des Schweregrades I nicht gegeben, des Schweregrades II fraglich, im Fall des Schweregrades III gegeben.

RANSON (82, 84) stellte 11 Parameter auf, mit denen statistisch ein erhöhtes Risiko für das Leben oder eines Verbleibs auf der Intensivstation von mindestens einer Woche verbunden ist. Die Anzahl der Parameter entscheidet den Schweregrad der Erkrankung. Eine Erkrankung mit weniger als 3 der sog. prognostischen Zeichen gilt als leichte Pankreatitis und ist mit einem Letalitätsrisiko von 0,9 % verbunden, 3 bis 5 Zeichen gelten für mittelschwere Erkrankungen, Letalitätsrisiko 33,0 %, 6 bis 8 Zeichen für schwere Erkrankungen mit einem Letalitätsrisiko von 90 und einem zusätzlichen Komplikationsrisiko von 10 %.

In den Klassifikationen von RANSON und IMRIE (48) wird der metabolische Status stärker einbezogen; IMRIE übernahm die Kriterien RANSON's nach ihrer Anwendung in einer klinischen Studie, ersetzte aber die Parameter Hämatokrit-Abfall, metabolische Acidose und Flüssigkeitssequestration durch Hypalbuminämie als Parameter einer schweren Erkrankung. Eine Hypalbuminämie von mehr als 3 g % fanden bei der akuten Pankreatitis auch andere Autoren mit einer erhöhten Letalität korreliert (18, 28, 29, 51, 112).

Tabelle 65: Klassifikationsschemata Akute Pankreatitis

KUMMERLE (58,95)	HOLLENDER (42)	RANSON (82, 84)	MIRRE (48)	JACOBS (51)
<u>Schweregrad I</u>	<u>Schweregrad I</u>	<u>Bei Aufnahme</u>	<u>Bei Aufnahme</u>	<u>Bei Aufnahme</u>
Bauchschmerzen	Bauchschmerzen	Alter ÜB. 55 J.	wie Ranson	Abdomin. Tumor
Druckschmerz	Erbrechen	Leukozytose >16000/cmm		Path. Lungenbefund (phys., röntg.)
Erbrechen	Amylasämie, Lipasämie	Blutzucker >200 mg/dl	<u>Bis 48 Std. nach Aufnahme</u>	P syst < 100 mm Hg
Amylasämie, Lipasämie	Puls > 100/Min	LDH > 350 U/l	Harnstoff- Anstieg 5mg/dl	P syst < 90 mm Hg
		SGOT > 250 sfu	Serum-Calzium < 2 mmol/l	Puls > 120/Min.
<u>Schweregrad II</u>	<u>Schweregrad II</u>		pO ₂ < 60 mm Hg	Fieber (t ≥ 101°F)
wie I, Tumor	wie I, Ileus	<u>Bis 48 Std. nach Aufnahme</u>		
Abwehrspannung	Abwehrspannung	Hämatokrit- Abfall von 10%	Hypalbuminämie	<u>Bis 24 Std. nach Aufnahme</u>
Leukozytose >10000/cmm	Leukozytose >15000/cmm	Harnstoff- Anstieg 5mg/dl		Beatmungspflicht. Lungeninsuffizienz
Blutzucker >120 mg/dl	Blutzucker 150-200 mg/dl	Serum-Calzium < 2 mmol/l		Kreatinin > 2 mg/dl
Serum-Calzium < 2 mmol/l	Serum-Calzium = 2 mmol/l	pO ₂ < 60 mm Hg		Hämatokrit < 30 %
	SGOT, SGPT erhöht	BE > -4 mmol/l		Leukozytose > 20000/cmm
<u>Schweregrad III</u>		Flüssigkeits- sequestration		
Schwerer Abdomi- nalbefund	S. Harnstoff erhöht			<u>Bis 48 Std. nach Aufnahme</u>
Fermente passager	Hämatokrit < 30 %			Serum-Calzium < 2 mmol/l
Leukozytose >12000/cmm	Ikterus			Serum-Calzium < 1,75 mmol/l
Blutzucker >150 mg/dl	Fieber (t > 38°C)			
Serumcalzium < 1,75 mmol/l	Tachykardie			
Kreatinin 1,4mg/dl	<u>Schweregrad III</u>			
P<syst 80 mm Hg	wie oben		GATIANI (88)	FAGNIEZ (23) % Let.-Ris.
pO ₂ < 60 mm Hg	Blutzucker >200 mg/dl		Serum-Calzium < 1,75 mmol/l	Lungenödem 100,0
pCO ₂ < 30 mm Hg	Serum-Calzium < 2 mmol/l		pO ₂ < 60 mm Hg	Hypocalcämie 100,0
BE > -5 mmol/l	Leukozytose >20000/cmm		BE > -5 mmol/l	Schock 91,1
weitere Organ- komplikationen	Metab. Acidose		P syst < 80mmHg	Niereninsuff. 91,1
	Hypokapnie		Flüssigkeits- bedarf	Gastrointest. 87,5
	Schock		Blutvol/Tag	Blutung 85,0
	Oligurie			Hypokaliliämie 85,7
	Lungen- insuffizienz		Fieber > 39°C	
	Encephalopathie		Leukozytose >15000/cmm	
	GastroIntest. Blutung			
	Plasmaersatz 5 l/Taq			

Für RANSON und IMRIE gilt die Implikation, daß Patienten mit mehr als 2 prognostischen Zeichen der aktiv-intensivmedizinischen Therapie zuzuführen beziehungsweise einer Abdominallavage zu unterziehen sind, die weiteren Schweregrade haben keine grundsätzlich verschiedene therapeutische Konsequenz.

JACOBS (51) fand bei der retrospektiven Analyse von 519 Krankengeschichten, daß bei Patienten, die drei oder mehr der aufgeführten Kriterien erfüllten, bei nicht-operativer Therapie eine Letalität von 71,4 % gegenüber 36,4 % bei operativer Therapie bestand. Drei oder mehr erfüllte Kriterien gelten bei ihm daher als Operationsindikation. SATIANI (88) und sein Mitarbeiter STONE (100) entwickelten ein System von fünf Parametern, die sie mit der schweren nekrotisierenden Pankreatitis korreliert fanden; bereits ein Parameter signalisiert das Vorliegen dieser Verlaufsform. Fieber und Leukozytose gelten akzessorisch. Die Autoren behandeln mit der Peritoneallavage.

FAGNIEZ (23) stellte die Parameter zusammen, die bei chirurgisch behandelten Patienten das höchste Letalitätsrisiko bedeuteten.

Die Tabelle und die Erläuterungen offenbaren die Schwierigkeit vergleichender Untersuchungen über die akute Pankreatitis; die Kriterien der Beurteilung von pathologischen Befunden sind unterschiedlich, zum Teil auch die Wertegrenzen der Befunde in erheblich verschiedener Höhe festgesetzt. Daher können Gegenüberstellungen von Therapieergebnissen kein genaues Bild von der Effizienz therapeutischer Maßnahmen vermitteln.

Wir haben uns bei der Aufstellung von Parametern und bei der Festsetzung der Wertegrenzen an dem Schema von SCHÖNBORN UND KUMMERLE orientiert und Patientengruppen mit verschiedenen pathomorphologischen Befunden retrospektiv nach diesem Schema klassifiziert. Dies hatte folgende Ergebnisse:

1. Die Übereinstimmung der pathomorphologischen Befunde mit der vorgegebenen Definition erschien ausreichend. 71,4 % der Patienten mit einer Totalnekrose waren nach klinischen Kriterien im Zustand des Schweregrades III, 62,5 % der Patienten mit subtotaler und 66,0 % der Patienten mit 50prozentiger Nekrose waren dem Schweregrad II zuzuordnen. Patienten mit 30 %iger Nekrose wiesen jedoch zu 50 % die Befunde des Schweregrades II und zu 47,4 % die Befunde des Schweregrades I auf. 70 % der Patienten mit ödematöser Pankreatitis befanden sich im Zustand des Schweregrades II.

Bei den Patienten mit 30 %iger Nekrose des Schweregrades I bestanden Symptome, die langfristig unter konservativer Therapie nicht zur Rückbildung kamen und auf einen persistierenden Nekroseherd mit dem bekannten Infektionsrisiko hindeuteten, so daß die chirurgische Therapie schließlich das Mittel der Wahl war. Bei den Patienten mit ödematöser Pankreatitis lag eine außergewöhnlich schwere Verlaufsform dieser Erkrankung vor.

2. Es fanden sich jedoch - auf diese Möglichkeit hat auch WARSHAW (116) hingewiesen - bei gleichem klinischen Bild vereinzelt stark abweichende pathomorphologische Befunde: Der Schweregrad I erfaßte einen Patienten mit Totalnekrose und 29 Patienten mit Partialnekrosen, der Schweregrad II drei Patienten mit Totalnekrose, der Schweregrad III 13 Patienten mit Partialnekrosen und einen Patienten mit ödematöser Pankreatitis. Dies war, wie aus Tabelle 61 ersichtlich ist, auf eine unterschiedliche Entwicklungsgeschwindigkeit der Symptomatik bei gleich großen Nekrosen zurückzuführen. Auf diesen Einflußfaktor hat KÜMMERLE selber aufmerksam gemacht (60).

Im Hinblick auf die therapeutischen Konsequenzen waren diese Abweichungen bei der nekrotisierenden Pankreatitis nicht von Bedeutung, da die Prognose der Nekrosen von ihrer klinischen Ausprägung, also von ihren pathophysiologischen Auswirkungen

und nicht nur von der Ausdehnung abhing: Bei Vorliegen des Schweregrades I bestand eine Letalität von 0 bis 5,6 %, ein Patient mit Total- und ein Patient mit subtotaler Nekrose überlebten die Erkrankung. Bei Vorliegen des Schweregrades II war die Letalität 0 bis 33,3 % einschließlich der Patienten mit Totalnekrosen. Bei Vorliegen des Schweregrades III bestand eine Letalität von 100 % einschließlich der Patienten mit 50 %igen Nekrosen, ein Patient mit einer 30 %igen Nekrose starb. Diese Beobachtung gilt für 109 Patienten, von neun Patienten mit einer subtotalen Pankreasnekrose starben mehr unter dem Bild des klinischen Schweregrades II als des Schweregrades III (Tabelle 66).

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß die Prognose der klinischen Schweregrade von zwei Faktoren beeinflußt wurde: Tabelle 67 zeigt, daß die Letalität bei gleichem klinischen Schweregrad einschließlich der Zwischenstufen im Fall der bakteriellen Infektion der Nekrosen regelmäßig gegenüber der bei keimfreien Nekrosen erhöht war. Tabelle 46, Abschnitt 8.7, zeigt das gleiche Phänomen bei Patienten, die eine akute nekrotisierende Pankreatitis hatten, hier war die Letalität bei gleicher Symptomatik stets höher als bei Patienten mit einer chronischen nekrotisierenden Pankreatitis.

Tabelle 67: Letalität bei Bakterienbesiedlung und Sterilität von Nekrosen verschiedenen klinischen Schweregrades

A r t		S c h w e r e g r a d				
		I	I-II	II	II-III	III
Bakterielle	n	6	5	12	2	5
Kontamination	gest.	—	1	7	2	5
	Let. %	0,0	20,0	58,3	100,0	100,0
Keimfreie	n	15	12	14	6	—
Nekrose	gest.	1	1	2	2	—
	Let. %	6,7	8,3	14,3	33,3	—

Tabelle 66: Klinische Schweregrade nach Schönborn und Kümmerle bei verschiedenem Ausmaß der Pankreasnekrose und ödematöser Pankreatitis (präoperativ). Zwischenstufen. Letalität

Schweregrad	Ödem Pat. %	30 % Nekrose		50 % Nekrose		Subtotale Nekrose		Totalnekrose		Insgesamt n=128	
		Pat. %	Let. %	Pat. %	Let. %	Pat. %	Let. %	Pat. %	Let. %	Pat. %	Let. %
I	20,0	47,4	5,6	20,0	10,0	6,3	0	7,1	0	25,0	6,3
II	70,0	50,0	0	66,0	33,3	62,5	70,0	21,4	33,3	56,2	26,4
III	10,0	2,6	100,0	14,0	100,0	31,3	40,0	71,4	100,0	18,8	79,2
	Pat. n	Pat. n gest.	Pat. n gest.	Pat. n gest.	Pat. n gest.	Pat. n gest.	Pat. n gest.	Pat. n gest.	Pat. insgesamt		
I	2	18	1	10	1	1	-	1	-	32	2
I - II	3	12	-	14	3	1	1	-	-	30	4
II	4	7	-	19	7	9	6	3	1	42	14
II - III	1	1	1	4	4	4	1	3	3	13	9
III	-	-	-	3	3	1	1	7	7	11	11

Dies könnte darauf zurückzuführen sein, daß ein größerer Anteil alter Patienten an akuter nekrotisierender Pankreatitis und bakteriell infizierten Nekrosen erkrankt war als an chronischer und keimfreier nekrotisierender Pankreatitis, wenn man in Betracht zieht, daß alte Menschen eine verminderte Toleranz gegenüber pathophysiologischen Prozessen und auch ein erhöhtes Operationsrisiko haben. Hiermit ließe sich die paradoxe Letalität bei subtotalen Nekrosen des Schweregrades II und III erklären. Die neun Patienten mit letalem Verlauf waren relativ alt (Median 61,0 Jahre) und in schlechtem Gesundheitszustand, sieben von ihnen hatten präoperativ eine Erkrankung des Schweregrades II. Von den sieben überlebenden Patienten waren fünf relativ jung, frei von Begleitkrankheiten, abgesehen von einer biliären Erkrankung, die die Ätiologie der akuten Pankreatitis war; drei von ihnen waren im Zustand des Schweregrades III gewesen.

Es wurde ausgeführt, daß die Prognose einer Erkrankung von dem klinischen Verlauf eher als von der Nekrosenausdehnung bestimmt wird. Sie wird jedoch insofern primär von dem Ausmaß des Nekrotisierungsprozesses bestimmt, als mit seiner Zunahme eine Aggravation des klinischen Schweregrades korreliert ist.

Für die schwere ödematöse Pankreatitis ergaben sich auch bei uns, wie in anderen Untersuchungen (18, 89, 92), keine Unterscheidungskriterien.

Gegenüber der für den Fall der konservativen Behandlung prognostizierten Letalität bei Erkrankungen des Schweregrades II und III (60 bzw. 100%) (95) wurde durch die chirurgische Therapie bei unseren Patienten mit einer nekrotisierenden Pankreatitis des Schweregrades II eine Letalitätssenkung um 30,8 %, bei Erkrankungen des Schweregrades III um 17,4 % erreicht.

Wie sich bei der Anwendung in der Klinik bestätigen ließ (5,7), stellt das Klassifikationsschema von SCHÖNBORN und KÜMMERLE eine unaufwendige und befriedigende Methode dar, den Schweregrad der akuten Pankreatitis zu beurteilen, wenn man von dem

Dilemma der schwer diagnostizierbaren komplizierten ödematösen Pankreatitis absieht sowie von einigen 30 %igen Nekrosen, die aber zumindest im Hinblick auf die Möglichkeit, elektiv zu operieren, nicht so falsch placiert waren.

Als wichtigster prognostischer Index stellte sich in unseren Untersuchungsergebnissen die Hypocalzämie (Serum-Calzium $<2 \text{ mmol/l}$) dar. Die Hypocalzämie ist in allen aufgeführten Klassifikationsschemata enthalten und wird in der Literatur als das eindeutigste Kriterium der lebensbedrohlichen Verlaufsform der nekrotisierenden Pankreatitis bezeichnet (12, 23, 29, 46, 80, 88, 105, 113). Sie war mit 94 % der häufigste Befund bei 92 letal verlaufenden Fällen von akuter Pankreatitis (89).

Die Hypocalzämie korrelierte mit $V=0,8$ (nach Chi-Quadrat-Test mit $p<0,0001$ signifikant) mit der letalen Verlaufsform der bakteriell infizierten nekrotisierenden Pankreatitis. Sie trat bei keinem Patienten mit leichter Verlaufsform der infizierten Pankreasnekrose auf. Das Frequenzverhältnis zu der Gesamtgruppe der übrigen Patienten ($N=77$) war 73,3 zu 19,4 % ($p<0,001$).

Der nächsthoch mit der letalen bakteriellen Pankreatitis korrelierte Parameter war Fieber ($t>37,5^{\circ}\text{C}$) ($V=0,6$). Der Parameter ist nicht in die Klassifikationssysteme von KÜMMERLE, RANSON und IMRIE einbezogen; er wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. Fieber erhöht das Letalitätsrisiko (88), gemeinsames Auftreten mit einer Leukozytose weist auf eine Bakterienbesiedlung der Nekrose hin (29, 80); ein anderer Autor bewertet Fieber und Leukozytose erst als Parameter bakterieller Infektion, wenn sie im Zusammenhang mit Hypoxie und Hypokapnie auftreten (18).

In unserer Untersuchung weisen die Korrelationen den Parameter Fieber eindeutig als Kriterium der bakteriellen Infektion aus.

Es trat bei der schweren Verlaufsform der septischen Pankreatitis hochsignifikant häufiger auf als bei der Gesamtgruppe der übrigen Patienten ($> 0,001$).

Weitere, mittelgradig mit der letalen Pankreasinfektion korrelierte Parameter waren metabolische Acidose ($BE > -5$ mmol/l), Hypokapnie ($pCO_2 < 30$ mm Hg), akute Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin $> 1,4$ mg/dl) und der Ileus. Die Hypokapnie wurde nur von KÜMMERLE und HOLLENDER als Parameter der schweren Verlaufsform, der Parameter Acidose zusätzlich von RANSON und SATIANI aufgenommen, während IMRIE diesen Faktor fallengelassen und durch die Hypalbuminämie ersetzt hat. In Anbetracht der Korrelation des Parameters zu der foudroyant verlaufenden septischen Pankreatitis gehört er sicherlich in eine Klassifikation der akuten Pankreatitis.

Hypocalzämie, Niereninsuffizienz und Pseudocysten- oder Abszeßbildung galten bei IMRIE (46) als Kriterien des höchsten Schweregrades. Die akute Niereninsuffizienz gehört zu den Frühkomplikationen der potentiell letalen Verlaufsform der nekrotisierenden Pankreatitis (94); sie ist in allen Klassifikationsschemata bis auf dem von SATIANI enthalten, der aber gleichwertige Parameter aufgenommen hat.

Der Ileus wurde lediglich von HOLLENDER als Kriterium des Schweregrades II, von KÜMMERLE als akzessorisches Kriterium des Schweregrades III berücksichtigt. Nach TRAPNELL (105) ist die Dauer eines Ileus der sicherste Parameter zur Verlaufskontrolle der akuten Pankreatitis.

Eine hochmittelgradige Korrelation zu der letalen infizierten Pankreatitis hatte eine Leukozytose ab 10000 Zellen/cmm. Diese Wertstufe wurde lediglich von KÜMMERLE erfaßt und ist dem Schweregrad II zugeordnet. Alle anderen Autoren verwenden Werte von 15000 bis 20000 Zellen/cmm; die Leukozytenzahl von 12000/cmm war in unserer Untersuchung nur sehr schwach mit der schweren bakteriellen Pankreatitis, ebenso auch schwächer als der niedrigere Wert mit ausgedehnten Nekrotisierungsprozessen korreliert.

Das klinische Bild der Gruppe von Patienten, die an der bakteriell besiedelten nekrotisierenden Pankreatitis gestorben sind, war, wie schon in Tabelle 67 zum Ausdruck kam, im statistischen Durchschnitt als mittelschwer zu bezeichnen. Die wesentlichen Befunde, die bei mindestens 50 Prozent der Patienten zum Zeitpunkt der Operation bestanden, waren Fieber bei 87 %, eine Leukozytose über 10000/cmm bei 80 %, eine Hypocalzämie bei 73,3 % und eine Hyperglykämie bei 60 %.

Die Parameter, die nach statistischer Berechnung mit dieser Verlaufsform korreliert waren, sind zusammengefaßt: Hypocalzämie und Fieber (hoch korreliert), Leukozytose über 10000/cmm, akute Niereninsuffizienz (Serumkreatinin $> 1,4$ mg/dl), metabolische Acidose, Hypokapnie, Ileus und Erhöhung der SGOT (mittelgradig korreliert).

Von einigen dieser Parameter hat SCHÖNBORN 1974 (94) als von denjenigen gesprochen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer nekrotisierenden Pankreatitis mit potentiell letalem Verlauf sprechen; es waren metabolische Acidose mit Hypokapnie, Hypocalzämie und Hyperglykämie.

1978 bezeichnete KÜMMERLE (59) die Parameter Leukozytose, Hypocalzämie, Hyperglykämie, metabolische Acidose, Normalisierung der Enzymtgleisung als diejenigen, die bei der akuten Pankreatitis für eine hämorrhagisch-nekrotisierende Verlaufsform sprechen und stellte zugleich die Forderung auf, daß die Suche nach frühauftretenden nekrosespezifischen Parametern im Mittelpunkt stehen müsse.

Diesen Aussagen ist folgendes hinzuzufügen:

1. Wir postulieren, daß die nekrotisierende Pankreatitis potentiell letalen Verlaufs überwiegend die schwere Verlaufsform der septischen nekrotisierenden Pankreatitis ist, die in unserer Untersuchung bei 20 Patienten mit früher Keimbesiedlung einer ANP vorlag und die wir in der folgenden kurzen Abhandlung hypothetisch als primär bakterielle ANP bezeichnen, da die septische ANP einen in Bezug auf die Krank-

heitsparameter und den schnellen Ablauf einheitlichen und bei 70 % der Patienten letalen Verlauf zeigte und eine Keimbesiedlung der Nekrosen von Krankheitsbeginn an nachgewiesen wurde.

2. Den von den Autoren genannten Parametern sollte der Parameter Fieber hinzugefügt werden.

Die Inzidenz von Fieber ($t > 37,5^{\circ}\text{C}$) nahm zwar in Korrelation mit der Nekrosenausdehnung von 13,2 % bei 30 %iger Nekrose auf 78,6 % bei Totalnekrose zu, im gleichen Maße stieg jedoch die Inzidenz der bakteriellen Infektion von Nekrosen an, 83,3 % der letal verlaufenden Totalnekrosen wiesen eine bakterielle Besiedlung auf. Fieber trat hochsignifikant häufiger bei der primär bakteriellen ANP auf.

Obwohl die relativen Häufigkeiten der klinischen und biochemischen Parameter der Gruppe der Patienten mit primär bakterieller ANP geringer waren als die der Patienten mit einer letal verlaufenden Totalnekrose, da bei 40 % von ihnen nur Nekrotisierungen von 50 % des Pankreas bestanden, traten zwei Parameter häufiger auf, und zwar Fieber und Hypocalzämie. Leukozytose und Hyperglykämie fanden sich dagegen häufiger bei den Patienten mit Totalnekrosen letalen Verlaufs und waren auch die bei allen anderen nach dem Ausmaß der Nekrose kategorisierten Patientengruppen die nächst den Schmerzen häufigst auftretenden Befunde. Fieber und Hypocalzämie traten nur bei Patientengruppen, bei denen der Parameter bakterielle Infektion ausschließlich oder verstärkt erfaßt war, mit Häufigkeiten von über 50 % auf, abgesehen von der Patientengruppe mit, ebenfalls hypothetisch so genannter, sekundärer bakterieller Infektion der Nekrose (Tabellen 69 und 70 im Anhang).

Die anderen fünf Parameter, die wir mit der primär bakteriellen ANP korreliert fanden, traten mit Frequenzen von 13,3 % bis 26,7 % auf. Sie sind also für das Screening dieser Verlaufsform weniger gut zu verwenden. Hinzu kommt, daß die meta-

bolische Acidose und Hypokapnie die Parameter mit der höchsten Letalitätsrate nach der Lungeninsuffizienz, der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz und der Encephalopathie waren (Tabellen 18 und 36), wenn sie zum Zeitpunkt der Operation bestanden. Sie sind also die Parameter, die nur noch eine ungünstige Prognose stellen lassen; wobei allerdings erwähnt werden muß, daß sie zwischen Klinikaufnahme und Operationszeitpunkt in gewissem Maß auf konservative Therapie ansprachen (Tabelle 16). Bei drei von 14 Patienten ließ sich eine metabolische Acidose, bei sechs von fünfzehn Patienten eine Hypokapnie erfolgreich behandeln.

Die Hypocalzämie war jedoch bei 90 % von 29 Patienten nicht durch konservative Therapiemaßnahmen zu beeinflussen. IMRIE (47) konnte in einer prospektiven Untersuchung von 117 Patienten mit akuter Pankreatitis zeigen, daß die Hypocalzämie mit Hypalbuminämie korrelierte und durch Albumin-Gabe therapierbar war. Er fand, daß unter dieser Therapie die Letalitäts- und Morbiditätsrate zurückging. Die Hypocalcämie hatte bei unserem Patientengut in Abhängigkeit von der Verlaufsform der Erkrankung eine unterschiedliche Prognose: sie war bei elf Patienten mit primär bakterieller ANP in allen Fällen mit einem letalen Verlauf verbunden, von zwölf Patienten mit einer anderen Verlaufsform der nekrotisierenden Pankreatitis überlebten 83,3 %. Es ist anzunehmen, daß die Gabe von Albumin vor allem bei den Verlaufsformen der Erkrankung wirksam ist, die ohne schwere toxisch bedingte Organstörungen einhergehen, weniger bei der foudroyanten Verlaufsform, insbesondere wenn man davon ausgeht, daß sie von hochvirulenten Bakterien unterhalten wird.

FINE (25) führt die Hypocalcämie bei akuter Pankreatitis auf die Wirkung des Endotoxins gramnegativer Bakterien zurück. Er konnte in Zusammenarbeit mit CONNOR (16) und anderen in Voltage-Clamp-Versuchen an Nerven- und Muskelpräparaten von Fischen eine erhöhte Erregbarkeit dieser Strukturen nachweisen, die auf eine Steigerung des Calcium-Einstroms in die Zellen bei Anwesenheit von Endotoxin zurückzuführen war. Es sei denkbar, daß

Endotoxin die Leitfähigkeit aller Zellmembranen des Körpers für Calcium in diesem Sinne beeinflusst.

Es erscheint angebracht, in einer klinischen Studie zu überprüfen, ob die Hypocalcämie in Verbindung mit Fieber und weiteren Pankreatitisparametern als früher spezifischer Index der schweren akuten nekrotisierenden Pankreatitis mit Bakterienbesiedlung der Nekrose fraglich primärer Art gelten kann.

Neben den klinischen und klinisch-chemischen Befunden werden zunehmend die Sonographie und Computertomographie in die Diagnostik der akuten Pankreatitis einbezogen. Sie ermöglichen die Erkennung der pathomorphologischen Befunde auf nicht-invasivem Weg mit einer Treffsicherheit von insgesamt 79 bis 87 % (64, 70). Die Sonographie hat den Nachteil, daß sie von Darmgasüberlagerungen und Adipositas behindert wird; dies ist in 10 bis 20 % (64, 70) der Untersuchungen der Fall. Sie sollte, da weniger belastend und aufwendig, als erstes Verfahren angewandt werden; die Sonographie ermöglicht die Beurteilung der Größe und Dichte des Pankreas und läßt Flüssigkeitsansammlungen sowie gegebenenfalls Gallenkonkremente erkennen.

Erst bei Hinweis auf einen schwerwiegenden pathomorphologischen Befund - das klinische Bild korreliert, wie auch unsere Untersuchung zeigt, nicht immer mit dem morphologischen Befund - ist die Computertomographie angebracht, die gegenüber der Sonographie eine genauere Differenzierung und eine direkte Messung von Dichteunterschieden gestattet. Es können Gewebnekrosen, frische Einblutungen und Sekretansammlungen objektiviert werden (50, 64, 70). Mit der Computertomographie kann - gegebenenfalls unter intravenöser Kontrastmittelapplikation - eine nekrotisierende Pankreatitis sicher diagnostiziert und ihr Ausdehnungsgrad festgestellt werden, wodurch eine objektive Basis für die Frage der Operationsindikation bei schwerem Krankheitsverlauf gegeben ist (7, 70).

Da Abszeßmaterial computertomographisch nicht sicher von sterilen Nekrosen zu unterscheiden ist (70), sind zur Erkennung eines septischen Nekrotisierungsprozesses die klinischen Parameter heranzuziehen.

Zu dem von KÜMMERLE angeführten Prognosekriterium Sistieren der Amylasämie für den schweren Krankheitsverlauf sei erwähnt, daß dieser Parameter in unserer Untersuchung eine sehr geringe prognostische Relevanz hatte. Eine Amylasämie (>350 U/l) bestand zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme bei den vier nach dem Nekroseausmaß kategorisierten Patientengruppen in annähernd gleicher Verteilung und mit einer Frequenz von 50 bis 57 %, bei ödematöser Pankreatitis jedoch häufiger (70 %). Zum Zeitpunkt der Operation war die Häufigkeit der Amylasämie bei allen fünf Patientengruppen auf 28 bis 40 % abgesunken. Sie bestand bei Patienten mit einer septischen Pankreatitis letalen Verlaufs und nicht letalen Verlaufs ebenfalls gleich häufig (40,0 %).

Tabellen mit den charakteristischen Befundkonstellationen und den Korrelationskoeffizienten aller Patientenkollektive befinden sich im Anhang.

Zusammenfassung: Die lebensgefährdende Verlaufsform der nekrotisierenden Pankreatitis, in unserer Untersuchung überwiegend die septische Pankreatitis mit frühem Keimbefall, erschien präoperativ im statistischen Mittel unter einem mittelschweren Krankheitsbild, das klinisch in erster Linie durch die Parameter Fieber und Hypocalcämie sowie eine Leukocytose von mehr als 10000 Zellen/cmm geprägt war.

Die Parameter Fieber und Hypocalcämie korrelierten mit hoher Signifikanz mit dieser Verlaufsform; die Hypocalcämie gilt in

der Literatur als der gesichertste Index der potentiell letalen akuten Pankreatitis. Es erscheint ratsam, zu untersuchen, inwieweit und im Zusammenhang mit welchen anderen Faktoren, fraglich Fieber, die Hypocalcämie als spezifischer Parameter der schweren septischen nekrotisierenden Pankreatitis gelten und für therapeutische Entscheidungen, insbesondere im Hinblick auf eine frühzeitige chirurgische Therapie, herangezogen werden kann.

Das Klassifikationsschema für akute Pankreatitis von SCHÖNBORN und KÜMMERLE stellt ein befriedigendes System zur Beurteilung des pathomorphologischen und klinischen Schweregrades der nekrotisierenden Pankreatitis dar. Ungenauigkeiten in Bezug auf umschriebene Nekrosen und die schwere ödematöse Pankreatitis waren hinsichtlich der therapeutischen Entscheidung tolerabel beziehungsweise bisher bei allein klinischer Beurteilung nicht zu vermeiden.

Die Sonographie und Computertomographie sind Untersuchungsverfahren von zunehmender Bedeutung für die Diagnostik der akuten Pankreatitis. Die Sonographie läßt die Erfassung von Dichteveränderungen des Pankreas und im umliegenden Bereich zu, die Computertomographie ermöglicht aufgrund einer genaueren Differenzierung die Diagnose einer hämorrhagischen nekrotisierenden Pankreatitis.

10.7 Zusammenfassung

Für die vorliegende Arbeit wurden die Krankengeschichten von 118 Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis gesichtet. Das Krankengut zeigte ein weites Spektrum klinischer und morphologischer Ausprägungen dieser Erkrankung, so daß es sich anbot, durch eine Analyse der Beziehungen von verlaufsbestimmenden Faktoren, pathomorphologischen Befunden und klinischen Parametern nach Gesetzmäßigkeiten zu suchen, die den Verlauf der nekrotisierenden Pankreatitis bestimmen. Wir kamen zu folgenden Ergebnissen:

Die Größenausdehnung des Nekrotisierungsprozesses bestimmte mit Priorität den Krankheitsverlauf im Hinblick auf die Entwicklungsgeschwindigkeit, die Morbidität und die Letalität. Die Schwere der Erkrankung nahm - in unserer Untersuchung graduell sichtbar gemacht - von dem Befund der Minimalnekrose zu dem Befund der Totalnekrose hin in direkter Abhängigkeit zu.

Die Ausdehnung der Nekrosen wurde jedoch von zwei Faktoren beeinflusst: von dem Parenchymzustand der Drüse und von der wirkenden Noxe.

Wenn in der Bauchspeicheldrüse schwere seröse oder nekrotisierende Entzündungen abgelaufen sind, bestehen chronische fibrotische Parenchymveränderungen. Solche korrelierten negativ mit der Größenausdehnung der Nekrosen. Nur einzelne Patienten hatten ausgedehnte, maximal subtotaler Pankreasnekrosen entwickelt, die Mehrzahl der subtotalen und alle Totalnekrosen des Pankreas fanden sich in Drüsen mit vordem gesundem Parenchym.

Die Symptomatologie beider Verlaufsformen entsprach dem statistischen Mittel der Symptome der ihnen zugrundeliegenden Nekrotisierungsgrade des Pankreas; dieses lag im Fall der CNP in dem Bereich zwischen 30 %igen und 50 %igen Nekrosen, im Fall der ANP im Bereich der subtotalen Nekrosen.

Als wirkende Noxe erscheint in dieser Untersuchung das Vorhandensein von Bakterien in der Nekrose. Die Bakterienbesiedlung¹⁾ korrelierte erstens mit der Größenausdehnung der Nekrosen im Pankreas, zweitens mit intaktem Parenchym, also mit der ANP. Dies ist bekannt. Wir fanden jedoch, daß die bakterielle Besiedlung, die zu einem frühen Zeitpunkt des Verlaufs einer ANP nachgewiesen wurde, grundsätzlich differente pathophysiologische Auswirkungen hat, verglichen mit der im späteren Verlauf nachgewiesenen und mit der bakteriellen Besiedlung bei CNP. Es stach ins Auge, daß von acht Patienten mit ANP, die am ersten bis dreizehnten Tag nach Beginn der Erkrankung operiert worden waren und bei denen in intraoperativ entnommenem Abstrichmaterial aus Nekrosen Keime nachgewiesen wurden, kein Patient überlebte. Bei später durchgeführten Operationen mit Keimnachweis und bei elf ebenfalls innerhalb der ersten 13 Krankheitstage operierten Patienten mit sterilen Nekrosen bestanden dagegen relativ niedrige Letalitätsraten.

Bei den frühoperierten Patienten mit letalem Krankheitsverlauf fanden sich gehäuft subtotale und Totalnekrosen, bei allen bis auf eine Ausnahme extrapankreatische Nekroseprozesse und nur bei Patienten dieser Gruppe war es zur vollen Ausprägung toxischer Organkomplikationen (Schweregrad III nach SCHÖNBORN und KÜMMERLE) gekommen.

Da im Fall der foudroyanten Verlaufsform der nekrotisierenden Pankreatitis evident häufig eine Bakterienbesiedlung zu Beginn der Erkrankung nachgewiesen werden konnte, stellen wir die Hypothese auf, daß dieser Verlaufsform eine primäre bakterielle Infektion des Pankreas mit hochvirulenten Keimen zugrunde liegt. Diese Möglichkeit wurde experimentell vielfach nachgewiesen.

¹⁾ Eine bakteriologische Untersuchung erfolgte bei 77 Patienten.

Die fraglich primär bakterielle Verlaufsform korrelierte mit der Größenausdehnung der Nekrosen; bei 83,3 % der Patienten, die an den Folgen einer Totalnekrose verstarben, wurde eine Keimbesiedlung der Nekrose in den ersten 14 Tagen nach Krankheitsbeginn nachgewiesen. Die Verlaufsform der nekrotisierenden Pankreatitis mit der ungünstigsten Prognose scheint also mit der bakteriellen nekrotisierenden Pankreatitis fraglich primärer Genese weitgehend identisch zu sein.

Bei Patienten, die im späteren Krankheitsverlauf operiert wurden, hatte die Keimbesiedlung überwiegend zur Bildung von Abszessen geführt. Hier lag mit Wahrscheinlichkeit eine sekundäre Infektion vor.

Nach biologischen und ätiologischen Faktoren ließen sich drei Patientengruppen unterscheiden, die eine Disposition für bestimmte Verlaufsformen der nekrotisierenden Pankreatitis hatten.

1. Eine chronische nekrotisierende Pankreatitis bestand mehrheitlich bei relativ jungen Patienten (Median um 42 Jahre) mit geringem Körpergewicht, alkoholischer Ätiologie der Erkrankung und vorwiegend männlichen Geschlechts. Die Prognose war gut.
2. In den nach dem Ausmaß der Pankreasnekrose kategorisierten Patientengruppen nahm mit steigendem Partial-Nekroseggrad der Anteil alter, in schlechtem Gesundheitszustand befindlicher Patienten zu. Sie waren überwiegend weiblichen Geschlechts. Es bestand eine ANP häufig unklarer Genese. Die Prognose war schlecht.
3. Die Patienten mit einer Totalnekrose waren die jüngsten Patienten des Gesamtkollektivs, zugleich diejenigen mit der höchsten Inzidenz von Übergewicht. Die Ätiologie war überwiegend Alkoholingestion. Die Prognose war schlecht.

Diese Patienten und zu einem geringeren Teil die alten Patienten mit unklarer Ätiologie von Teilnekrosen größerer Ausdehnung bildeten das Kollektiv der Patienten mit letaler septischer Pankreatitis.

Das Spektrum klinischer und laborchemischer Befunde der ANP mit Bakterienbesiedlung der Nekrose und letalem Verlauf war durch Fieber ($t > 37,5^{\circ}\text{C}$) und eine Hypocalcämie (Serum-Calcium $< 2,0 \text{ mmol/l}$) gekennzeichnet, die bei 86,7 % bzw. 73,3 % der Patienten bestanden. Die Hypocalcämie gilt als gesichertstes Kriterium einer schlechten Prognose bei nekrotisierender Pankreatitis. Es ist zu untersuchen, ob die Hypocalcämie in Zusammenhang mit Fieber und anderen diskutierten Faktoren als spezifisches Kriterium zur Früherkennung der schweren septischen Pankreatitis dienen kann. Weitere korrelierte Parameter waren metabolische Acidose, Hypokapnie, akute Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin $> 1,4 \text{ mg/dl}$), Ileus, Leukozytose, Hyperglykämie und eine SGOT-Erhöhung.

78 Patienten des in dieser Arbeit untersuchten Kollektivs konnten nach der Operation aus der Klinik entlassen werden; die postoperative Kliniksletalität war 33,9 %.

Schlußfolgerungen:

1. Prognostische Faktoren haben nur dann einen klinisch-praktischen Wert, wenn sie die Verlaufsform einer Krankheit so frühzeitig erkennen lassen, daß die Therapie noch mit Aussicht auf Erfolg entsprechend gewählt werden kann.

Bisher gelten als die wesentlichen prognostischen Faktoren der schweren nekrotisierenden Pankreatitis die Parameter der Organkomplikationen, die auf die letale Verlaufsform hinweisen; diese ist jedoch bei Erscheinen der Komplikationen schwer therapierbar. Die Hypocalcämie gilt in Abhängigkeit von ihrem Ausprägungsgrad als gesichertstes Zeichen einer ungünstigen Prognose.

In unserer Studie zeigten die Parameter Hypocalcämie (Serum-Calcium $< 2 \text{ mmol/l}$) und Fieber ($t > 37,5^\circ\text{C}$) eine hochsignifikante Korrelation zu der schweren Verlaufsform der septischen nekrotisierenden Pankreatitis. Es ist klinisch zu prüfen, ob diese Parameter spezifisch und für die Früherkennung dieser Verlaufsform verwendbar sind.

In der Diagnostik der akuten Pankreatitis gelangen zunehmend die Sonographie und Computertomographie zur Anwendung. Mit der Computertomographie lassen sich Hämorrhagien und Nekrosen im Bereich des Pankreas und Retroperitoneums sicher erkennen. Zur Identifizierung septischer Komplikationen im Bereich der Nekrosen müssen weiterhin klinische Kriterien herangezogen werden.

2. Zwischen dem Ausmaß der Nekrose und dem Verlauf der nekrotisierenden Pankreatitis besteht eine Abhängigkeit, die statistisch hochsignifikant ist. Entwicklungsgeschwindigkeit, Schweregrad, retroperitoneale Ausbreitung, postoperativer Verlauf und Ausgang der Erkrankung hängen direkt von dem Ausmaß der Nekrose ab.

3. Eine Keimbesiedlung der Nekrose ist relativ häufig; sie bestand bei 39 % von 77 Patienten, bei denen eine bakteriologische Untersuchung von Nekrosematerial durchgeführt worden ist.

Die Frühkontamination ist nicht so häufig; sie bestand bei 19,5 % der Patienten. Sie war jedoch häufig bei Totalnekrotisierung des Pankreas anzutreffen; 66,7 % der Totalnekrosen, 83,3 % der letal verlaufenden Totalnekrosen zeigten eine Keimbesiedlung im frühen Krankheitsverlauf.

4. Nach unseren Untersuchungsergebnissen gibt es zwei Formen septischer Pankreasnekrotisierung. Bei spät erfolgter Keimbesiedlung lag ein leichterer Krankheitsverlauf vor und das Operationsergebnis entsprach dem bei Patienten mit blander nekrotisierender Pankreatitis.

Im Fall der Frühkontamination kam es jedoch zu einer fulminanten Nekrosenausbreitung und toxischen Organkomplikationen sowie einer hohen Operationsletalität. Wir stellen deshalb die Hypothese auf, daß es sich hierbei um eine Primärinfektion mit hochvirulenten Bakterien handelt.

5. Es gibt eine chronische nekrotisierende Verlaufsform der Pankreatitis, die durch einen fibrosebedingt weniger aggressiven Nekrotisierungsprozeß und dementsprechend leichteren Krankheitsverlauf gekennzeichnet ist, verglichen mit der ANP. Es kann in einzelnen Fällen zur Bildung subtotaler Nekrosen und klinisch zum Zustand beginnender Organkomplikationen kommen; in diesen Fällen ist die Prognose erheblich schlechter. Die Keimbesiedlung bei CNP erfolgte meist spät und führte zur Bildung von Abszessen; die Prognose war gut (Letalität 10,0 %).

1. Prognostic criteria are of relevancy with respect to clinical practice only if they allow to identify the course of disease early enough for an efficient therapy still to be chosen.

The prognostic criteria of severe necrotizing pancreatitis in use at present, are parameters of organ complications which indicate the lethal course of disease; once they appear in a patient the therapy of the disease has become difficult. Hypocalcemia, in proportion to its degree, is judged to be the best recognized sign of bad prognosis.

In our study the parameters hypocalcaemia (< 2 mmol/l) and fever ($t > 37,5^{\circ}\text{C}$) were those with the highest degree of correlation with septic necrotizing pancreatitis of lethal course. It appears worthwhile to test in a clinical study whether these parameters, in combination with other factors discussed herein, are specific and useful for the early diagnosis of this disease.

For the diagnosis of acute pancreatitis sonography and computed tomography prove increasingly important. CT allows to recognize pancreatic hemorrhage and necrosis and their retroperitoneal extension. Septic complications in the area of necrosis, however, can be revealed by clinical signs only.

2. There is a correlation of the extension of pancreas necrosis and the course of disease. This is statistically significant. The speed of development, grade of severity, course following operation, and egress of disease all depend on the size of the necrotized pancreas parenchyma.

3. Bacterial infection of pancreatic necroses happens frequently; 39 % of 77 Patients of our study in whom bacteriological screening was being done, had an infection proved. However, bacterial infection of necroses in the early course of disease is not so frequent; it happened in 19,5 % of the patients. Yet it is specific for total necrosis; 66,7 % of the patients with total necrosis, 83,3 % of patients with lethal total necrosis had an infection of this kind.
4. As to our study, there are two forms of pancreatic sepsis. If infection happened late in the course of disease, the clinical course was generally mild and operation results comparable to those effected in patients with sterile necroses. When bacterial infection had happened at the beginning of disease, however, there happened fulminant spreading of the necrotizing process and toxic organ complications. This is why we set up the hypothesis that this form of disease is caused through primary infection and by highly virulent bacteria.
5. There is a chronic necrotizing form of pancreatitis; it is characterized by a less aggressive process of necrosis and a less severe course of disease, accordingly, in comparizon with acute necrotizing pancreatitis. Rarely subtotal necroses are being developed and is the condition of beginning organ complications reached; in this case prognosis is being worsened considerably. Bacterial infection mostly happened lately in the course of disease and led to the development of abscesses, the prognosis of which was good (lethality 10,0 %).

ANHANG

Tabelle 68: Charakteristische Befundkonstellationen (Befundhäufigkeit $\geq 50\%$) bei Patienten mit Pankreasnekrosen verschiedenen Ausmaßes sowie mit CNP und ANP (präoperativ)

30 % Nekrose		50 % Nekrose		Subtotale Nekrose		Totalnekrose	
Befund	Pat. %	Befund	Pat. %	Befund	Pat. %	Befund	Pat. %
Druckschmerz	84,2	Druckschmerz	92,0	Druckschmerz	93,8	Druckschmerz	100,0
Bauchschmerzen	81,6	Bauchschmerzen	88,0	Bauchschmerzen	87,5	Bauchschmerzen	100,0
		Leukozytose	62,0	Hyperglykämie	68,8	Leukozytose	85,7
				Leukozytose	62,5	Abwehrspannung	78,6
				Leuk. > 12000/cmm	56,3	Fieber	78,6
				Palpabler Tumor	56,3	Hyperglykämie	71,4
						Leuk. > 12000/cmm	71,4
						Brechreiz	64,3
						Akute Nierenins.	57,1
						Hypergl. > 150mg/dl	57,1
						Hypocalzämie	50,0
						Acidose	50,0
						Ileus	50,0

CNP		ANP	
Befund	Pat. %	Befund	Pat. %
Druckschmerz	83,0	Druckschmerz	95,4
Bauchschmerzen	81,1	Bauchschmerzen	92,3
		Leukozytose	63,1
		Leuk. > 12000/cmm	52,3
		Hyperglykämie	52,3
		Abwehrspannung	50,8

CNP		ANP	
Befund	Pat. %	Befund	Pat. %
Druckschmerz	83,0	Druckschmerz	95,4
Bauchschmerzen	81,1	Bauchschmerzen	92,3
		Leukozytose	63,1
		Leuk. > 12000/cmm	52,3
		Hyperglykämie	52,3
		Abwehrspannung	50,8

Die Befundspektren bei CNP und ANP entsprechen denen der zugrundeliegenden Nekroseausdehnungsgrade (Tabelle 39).

Tabelle 69: Charakteristische Befundkonstellationen (Befundhäufigkeit $\geq 50\%$) von Patienten mit steriler Nekrose und mit bakterieller Besiedlung der Nekrose und Totalnekrose letalen und nicht letalen Verlaufs (präoperativ)

Bakteriell infizierte Nekrose		Keimfreie Nekrose	
Befund	Pat. %	Befund	Pat. %
Druckschmerz	93,3	Druckschmerz	89,4
Bauchschmerzen	93,3	Bauchschmerzen	80,9
Hyperglykämie	60,0	Leukozytose ¹⁾	55,3
Fieber	56,7		
Leukozytose ¹⁾	56,7		
Brechreiz	50,0	Fieber	25,5
Hypocalzämie	36,7	Hypocalzämie	25,5

Bakteriell besiedelte Nekrose letaler Verlauf		Bakteriell besiedelte Nekrose nicht letaler Verlauf	
Befund	Pat. %	Befund	Pat. %
Druckschmerz	100,0	Bauchschmerzen	93,3
Bauchschmerzen	93,3	Druckschmerz	86,7
Fieber	86,7 ²⁾		
Leukozytose ¹⁾	80,0		
Hypocalzämie	73,3		
Brechreiz	60,0		
Hyperglykämie	60,0		
Leukozytose > 12000/cmm	60,00		
Hypergl. > 150 mg/dl	53,3	Fieber	26,7
Palpabler Tumor	53,4	Hypocalzämie	0,0

Totalnekrose letaler Verlauf		Totalnekrose nicht letaler Verlauf ³⁾	
Befund	Pat. %	Befund	Pat. %
Druckschmerz	90,9	Druckschmerz	100,0
Bauchschmerzen	90,9	Bauchschmerzen	100,0
Leukozytose ¹⁾	90,9	Brechreiz	75,0
Leukozytose 12000/cmm	90,0	Abwehrspannung	75,0
Abwehrspannung	81,8	Palpabler Tumor	75,0
Hyperglykämie	81,8	SGOT-Erhöhung	75,0
Fieber	81,8	SCPT-Erhöhung	75,0
Hyperglykämie > 150 mg/dl	72,7	Fieber	75,0
akute Niereninsuffizienz	72,7		
Brechreiz	63,6		
Hypocalzämie	63,6		
metabolische Acidose	63,6		
Ileus	63,6		
respiratorische Alkalose	54,5	Hypocalzämie	0,0

¹⁾ ab 10000/cmm

²⁾ Die unterstrichenen Parameter traten bei letaler bakterieller Pankreatitis häufiger auf als bei Totalnekrose letalen Verlaufs.

³⁾ 3 Patienten

Tabelle 70: Klinische Parameter mit Korrelation zu der Größenzunahme der Nekrosen, der ANP, der bakteriellen Besiedlung von Nekrosen und der letalen Verlaufsform der septischen ANP (präoperativ)

der Größenzunahme Nekrosen	V der ANP	K o r r e l a t i o n m i t			Phi
		Phi	bakterielle Besiedlung	letalen septischen ANP	
Hyperglykämie > 150 mg/dl	0,5 Akute Nierenins. (Serum-Kreatinin > 1,4 mg/dl)	0,4 Fieber ($t > 37,5^{\circ}\text{C}$)	0,4 Hypocalzämie < 2 mmol/l		0,8
Ileus *	0,4 Hyperglykämie > 120 mg/dl	0,3 Acidose (BE > -5 mmol/l)	0,4 Fieber ($t > 37,5^{\circ}\text{C}$)		0,6
Hämorrh. Ascites *	0,4	Hyperglykämie > 120 mg/dl	0,3 Leukozytose > 10000/cmm		0,5
Akute Nierenins. (Serum-Kreatinin > 1,4 mg/dl)	0,4	Hyperglykämie > 150 mg/dl	0,3 Akute Nierenins. (Serum-Kreatinin > 1,4 mg/dl)		0,5
Fieber ($t > 37,5^{\circ}\text{C}$)	0,4	Ileus	0,3 SGOT-Erhöhung > 20 U/l		0,4
Acidose *	0,4	Gastrointestinale Blutung	0,3 Acidose (BE > -5 mmol/l)		0,4
BE > -5 mmol/l			Hypokapnie $\text{pCO}_2 < 30$ Torr)		0,4
Leukozytose > 10000/cmm	0,4		Ileus		0,4
Hyperglykämie *	0,4		Hyperglykämie > 150 mg/dl		0,3
Hypokapnie *	0,4		Leukozytose > 12000/cmm		0,3
$\text{pCO}_2 < 30$ Torr *			SGPT-Erhöhung > 25 U/l		0,3
Lungeninsuffizienz	0,4		Milzvenenthrombose		0,3
$\text{pO}_2 < 60$ Torr					
Abwehrspannung	0,3				
Hypocalzämie < 2 mmol/l	0,3				
Leukozytose > 12000/cmm	0,3				
SGOT-Erhöhung > 20 U/l	0,3				

* Befundfrequenz stieg erst bei Totalnekrose stark an.

Innerhalb der Gruppen mit gleichem Wert von V/Phi entspricht die Reihenfolge dem Wert von V vor der Aufzählung.

11 LITERATURVERZEICHNIS

1. ALDRETE, J.S., JIMENEZ, H., HALPERN, N.B.:
Evaluation and Treatment of Acute and Chronic Pancreatitis.
Annals of Surgery 191 (6), 664 - 671 (1980)

2. ALEXANDRE, J.H., CHAMBON, H., HOCHEPIED, F. de:
La Pancréatectomie totale dans la pancréatite aigüe
nécrosante et hémorragique. Indications. Technique.
Journal de Chirurgie 110 (5), 405 - 422 (1975)

3. Becker, V.:
Spezielle pathologische Anatomie, Band 6, Bauchspeicheldrüse.
Hrsg.: W. Doerr, G. Seifert, E. Uehlinger, Springer-Verlag Berlin (1973)

4. BECKER, V.:
Pathological Anatomy and Pathogenesis of Acute Pancreatitis.
World Journal of Surgery 5, 303 - 313 (1981)

5. BEGER, H.G., KRAUTZBERGER, W., BLOCK, S.:
Die nekrotisierende Pankreatitis: Operationsergebnisse
bei 62 Patienten.
In: Die Chirurgie der akuten und chronischen Pankreatitis.
IV. Symposium Aktuelle Chirurgie, Berlin. Hrsg.: R. Häring.
TM-Verlag, Bad Oeynhausen, S. 101 - 105 (1979)

6. BEGER, H.G., KRAAS, E., HEMPEL, B.:
Peritonealdialyse bei bakterieller Peritonitis.
In: Endotoxin als Therapiekriterium. In: Intensivmedizin
bei gastroenterologischen Erkrankungen. Hrsg.: H. Schönborn.
Thieme Verlag, Stuttgart, S. 147 - 152 (1980)

7. BEGER, H.G., BLOCK, S., KRAUTZBERGER, W., BITTNER, R.:
Die nekrotisierende Pankreatitis. Operationsindikation
und Ergebnisse bei 118 Patienten.
Der Chirurg 53, 784 - 789 (1982)

8. BOLOOKI, H., JAFFE, B., GLIEDMAN, M.L.:
Pancreatic Abscesses and Lesser Omental Sac Collections.
Surgery, Gynecology and Obstetrics 126, 1301-1308 (1968)

9. BYRNE, J.J., JOISON, J.:
Bacterial Regurgitation in Experimental Pancreatitis.
American Journal of Surgery 107, 317 - 320 (1964)

10. CAMER, St.J., TAN, E.G.C., WARREN, K.W., BRAASCH, J.W.:
Pancreatic Abscess. A Critical Analysis of 113 Cases.
The American Journal of Surgery 129, 426 - 431 (1975)

11. CAMERON, J.L., HOWES, R., ZUIDEMA, G.D.:
Antibiotic Therapy in Acute Pancreatitis.
Surgical Clinics of North America 55 (6), 1319-1324 (1975)

12. CAREY, L.C., ELLIOTT, D.W.:
Acute and Chronic Pancreatitis.
The Surgical Clinics of North America 55 (2), 325-328 (1975)

13. CHETTY, U., GILMOUR, H.M., TAYLOR, T.V.:
Experimental Acute Pancreatitis in the Rat - a New Model.
Gut 21, 115 - 117 (1980)

14. CHIARY, H.:
Über die Selbstverdauung des menschlichen Pankreas.
Zeitschrift für Heilkunde 17, 69 - 95 (1896)

15. CONDON, J.R., IVES, D., KNIGHT, M.J., DAY, J.:
The Aetiology of Hypocalcaemia in Acute Pancreatitis.
British Journal of Surgery 62, 115 - 118 (1975)

16. CONNOR, J., FINE, J., KUSANO, K., JACOBS McCREA, M.,
PARNAS, J., PROSSER, C.L.:
Potentiation by Endotoxin of Responses Associated with
Increases in Calcium Conductance.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the
United States of America 70 (12), I, 3301 - 3304 (1973)

17. DICARLO, V., NESPOLI, A., CHIESA, R., STAUDACHER, C.,
CRISTALLO, M., BEVILACQUA, G., STAUDACHER, V.:
Haemodynamic and Metabolic Impairment in Acute Pankreatitis.
World Journal of Surgery 5, 329 - 339 (1981)

18. DONAHUE, P.E., NYHUS, L.M., BAKER, R.J.:
Pancreatic Abscess after Alcoholic Pankreatitis.
Archives of Surgery 115, 905 - 909 (1980)

19. DRAGSTEDT, C.R., HAYMOND, H.E., ELLIS, J.C.:
Pathogenesis of Acute Pankreatitis (Acute Pancreatic
Necrosis).
Archives of Surgery 28, 232 - 289 (1934)

20. DÜRR, H.K., BODE, J.CH.:
Klinik der akuten Pankreatitis.
In: H.Sarles, M.Singer: Akute und chronische Pankreatitis.
Das gastroenterologische Kompendium, Band 4, Hrsg.: Th.
Georghiu. Vlg. Witzstrock, Baden-Baden, S. 79-109 (1978)

21. EDELMANN, G., BOUTELIER, Ph.:
Le traitement des pancréatites aiguës necrosantes par
l'ablation chirurgicale précoce des portion necrosées.
Chirurgie 100, 155 - 171 (1974)

22. EVANS, F.C.:
Pancreatic Abscess.
The American Journal of Surgery 117, 537 - 540 (1969)

23. FAGNIEZ, P.L., LEMOINE, F., REGNIER, B., SALVAT, A.,
LANGE, J., JULIEN, M., GERMAIN, A.:
Pancréatites aiguës nécrosantes. Les facteurs de létalité.
La Nouvelle Presse Médicale 9 (29), 2003 - 2004 (1980)

24. FINCH, W.T., SAWYERS, J.L., SCHENKER, S.:
A Prospective Study to Determine the Efficacy of
Antibiotics in Acute Pancreatitis.
Annals of Surgery 183, 667 - 671 (1976)

25. FINE, J.:
Acute Pancreatitis.
The Lancet, 10. Mai 1975, 1092 (1975)

26. FITZ, R.H.:
Acute Pancreatitis.
Boston Medical and Surgical Journal 120 (8), 181 - 186,
(9), 205 - 207, (10), 229 - 235, (1889)

27. FOULIS, A.K., MURRAY, W.R., GALLOWAY, D., MCCARTNEY, A.C.,
LANG, E., VEITCH, J., WHALEY, K.:
Entotoxaemia and Complement Activation in Acute Pancreati-
tis in Man.
Gut 23, 656 - 661 (1982)

28. FREY, C.F.:
Hemorrhagic Pancreatitis.
The American Journal of Surgery 137, 616 - 623 (1979)

29. FREY, C.F., LINDENAUER, S.M., MILLER, T.A.:
Pancreatic Abscess.
Surgery, Gynecology and Obstetrics 149, 722 - 726 (1979)

30. FRITSCH, A.:
Akute Pancreatitis - Indikationen, Verfahrenswahl und
Ergebnisse der operativen Behandlung.
Der Chirurg 51, 376 - 379 (1980)

31. GLAZER, G., BENETT, A.:
Prostaglandin Release in Canine Acute Hemorrhagic
Pankreatitis.
Gut 17, 22 - 26 (1976)

32. GRANA, W., WISE, L.:
Role of Emergency Laparotomy in Acute Pancreatitis.
The American Surgeon 42, (2), 128 - 134 (1976)

33. GREGG, J.A.:
Detection of Bacterial Infection of the Pancreatic Ducts
in Patients with Pancreatitis and Pancreatic Cancer
During Endoscopic Cannulation of the Pancreatic Duct.
Gastroenterology 73 (5), 1005 - 1007 (1977)

34. GÜLZOW, M.:
Zur Einteilung der Pankreatitiden.
Deutsche Zeitschrift für Verdauungs- und Stoffwechsel-
krankheiten 26, 3 - 11 (1966)

35. HEBERER, G., SCHILDBERG, F.W.:
Operative Behandlung der akuten Pankreatitis. Vorzeitige,
frühzeitige oder rechtzeitige Operation?
Münchener Medizinische Wochenschrift MMW 120 (2/3),
55 - 56 (1978)

36. HÖFLER, H.:
Pankreasnekrose.
Deutsche Medizinische Wochenschrift DMW 104, 315-317 (1979)

37. HOFFMANN, R., BERTHOLD, S.:
Akute hämorrhagische Pankreatitis - ausgedehnte Abdominal-
drainage und perirenale Drainage links.
Helvetia chirurgica Acta 46, 593 - 597 (1979)

38. HOLLENDER, L.F., BUR, F., MARRIE, A.:
Chirurgie der akuten Pankreatitis.
Langenbecks Archiv Chirurgie 334 (Kongreßbericht
337 - 342 (1973))

39. HOLLENDER, L.F.:
Wandel in der Behandlung der Pankreasnekrose.
Fortschritte der Medizin 95 (15), 1029 - 1032 (1977)

40. HOLLENDER, L.F., MARRIE, A., ALEXIOU, D.:
Die chirurgische Behandlung der akuten Pankreatitis.
In: Die Gastroenterologische Reihe - Tagungen, Symposien,
Fortbildung: Pankreaserkrankungen.
Kai-Chemie Pharma GmbH., Hannover, S. 79 - 84 (1978)

41. HOLLENDER, L.F., MARRIE, A., MEYER, Ch., BLANCHOT, Ph.,
CASTELLANOS, J.G.:
Akute Pankreatitis - Indikationen, Verfahrenswahl und
Ergebnisse der operativen Behandlung.
Der Chirurg 51, 371 - 375 (1980)

42. HOLLENDER, L.F., MEYER, C., MARRIE, A., da SILVA, E.,
COSTA, J., CASTELLANOS, J.G.:
Role of Surgery in the Management of Acute Pancreatitis.
World Journal of Surgery 5, 361 - 368 (1981)

43. HOTZ, J., GOEBELL, H.:
Ätiologie der akuten Pankreatitis.
In: Akute und chronische Pankreatitis. Das gastroentero-
logische Kompendium, Band 4, Hrsg.: Th. Gheorghiu,
Verlag Witzstrock, Baden-Baden, S. 11 - 27 (1978)

44. HUBBARD, T.B., EILBER, E.R., OLDROYD, J.J.:
The Retroperitoneal Extension of Necrotizing Pancreatitis.
Surgery, Gynecology and Obstetrics 134, 927 - 930 (1972)

45. HUNT, T.K.:
Surgical Wound Infections: An Overview.
The American Journal of Medicine 70, 712 - 718 (1981)
46. IMRIE, C.W., WHYTE, A.S.:
A Prospective Study of Acute Pancreatitis.
British Journal of Surgery 62, 490 - 494 (1975)
47. IMRIE, C.W., ALLAN, B.F., FERGUSON, J.C.:
Hypocalcaemia of Acute Pancreatitis: the Effect of
Hypoalbuminaemia.
Current Medical Research Opinions 4, 101 - 116 (1976)
48. IMRIE, C.W., BENJAMIN, J.S., FERGUSON, J.C., MCKAY, A.J.,
MACKENZIE, J., O'NEILL, J., BLUMGART, L.H.:
A Single-Centre Double-Blind Trial of Trasylol Therapy
in Primary Acute Pancreatitis.
British Journal of Surgery 65, 337 - 341 (1978)
49. IMRIE, C.W.: Kommentar zu TRAPNELL, J.E.:
Pathophysiology of Acute Pancreatitis.
World Journal of Surgery 5, 319 - 327 (1981)
50. ISIKOFF, M.B., HILL, M.C., SIVERSTEIN, W., BARKIN, J.:
The Clinical Significance of Acute Pancreatic Hemorrhage.
American Journal of Roentgenology 136, 679 - 684 (1981)
51. JACOBS, M.L., DAGGETT, W.M., CIVETTA, J.M., VASU, M.A.,
LAWSON, D.W., WARSHAW, A.L., NARDI, G.L., BARTLETT, M.K.:
Acute Pancreatitis. Analysis of Factors Influencing
Survival.
Annals of Surgery 185 (1), 43 - 51 (1977)
52. KATSCH, G.:
Aktive internistische Therapie der akuten Pankreatitis.
Zeitschrift für Klinische Medizin 135, 554 - 561 (1939)

53. KELLY, T.R.: Kommentar zu BECKER, V.:
Pathological Anatomy and Pathogenesis of Acute Pancreatitis.
World Journal of Surgery 5, 303 - 313 (1981)
54. KEYNES, W.M.:
A Nonpancreatic Source of the Proteolytic Enzyme Amidase
and Bacteriology in Experimental Acute Pancreatitis.
Annals of Surgery 191 (2), 187 - 199 (1980)
55. KODESCH, R., DuPONT, H.:
Infectious Complications of Acute Pancreatitis.
Surgery, Gynecology and Obstetrics 136, 763 - 768 (1973)
56. KONOK, G.P., THOMPSON, A.G.:
Pancreatic Ductal Mucosa as a Protective Barrier in the
Pathogenesis of Pancreatitis.
American Journal of Surgery 117, 18 - 23 (1969)
- 56A. KRAAS, E., SCHWERMANN, R., GÖGLER, H., BEGER, H.G.,
BITTNER, R.:
Risiko und Verlauf von abdominalen Operationen im Alter.
Zentralblatt für Chirurgie 102, 297 - 304 (1977)
57. KÜMMERLE, F., NEHER, M., SCHÖNBORN, H., MANGOLD, G.:
Vorzeitige Operation bei akuter hämorrhagisch-nekroti-
sierender Pankreatitis.
Deutsche Medizinische Wochenschrift DMW 44, 2241-2245 (1975)
58. KÜMMERLE, F.:
Indikationen zur operativen Therapie der akuten Pankreatitis.
Zeitschrift für Gastroenterologie (Verh.) 13, 36 - 41 (1977)
59. KÜMMERLE, F.:
Frühindikation der akuten Pankreatitis: operativ.
Langenbecks Archiv für Chirurgie 347, 563 - 566 (1978)

60. KÜMMERLE, F., NEHER, M.:
Indikationen und stadiengerechte Therapie der akuten Pankreatitis.
In: Die Chirurgie der akuten und chronischen Pankreatitis.
Hrsg.: R. Häring. TM-Verlag, Bad Oeynhausen, S.89-94 (1979)

61. KULESHOV, E.V.:
Besonderheiten der Diagnostik und Behandlung destruktiver Formen der akuten Pankreatitis.
Sowjetskaja Medicina 10, 38 - 42 (1979)

62. LANKISCH, P.G.:
Therapie der akuten Pankreatitis. Tierexperimentelle Untersuchungen.
Thieme-Verlag, Stuttgart (1980)

63. LANKISCH, P.G., KOOP, H.:
Aktueller Stand von Diagnostik und Therapie der akuten Pankreatitis.
Deutsche Zeitschrift für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 40, 88 - 100 (1980)

64. LACKNER, K., FROMMHOLD, H., GRAUTHOFF, H., MÖDDER, U., HEUSER, L., BRAUN, G., BUURMAN, R., SCHERER, K.:
Wertigkeit der Computertomographie und der Sonographie innerhalb der Pankreasdiagnostik.
Fortschritte der Röntgenstrahlenkunde, 132 (5), 509 - 513 (1980)

65. LIEHR, H., SEELIG, R., GRÜN, M., SEELIG, H.P.:
Endotoxinaemia and Complement Activation in Acute Pancreatitis.
European Pancreatic Club, XIth Symposium, Zürich.
Gastroenterologie Clinique et Biologique 3, 289 (1978)

66. LIEHR, H., GRÜN, M., SEELIG, R., SEELIG, H.-P.:
Entotoxinämie bei akuter Pankreatitis.
Leber, Magen, Darm 10 (5), 259 - 264 (1980)
67. McMAHON, M.J.:
The Management of Haemorrhagic Complications of Pseudo-
cysts and Abscesses of the Pancreas.
Australian and New Zealand Journal of Surgery 50 (2),
141 - 146 (1980)
68. McMAHON, M.J., PLAYFORTH, M.J., PICKFORD, I.R.:
A comparative Study of Methods for the Prediction of
Severity of Attacks of Acute Pancreatitis.
British Journal of Surgery 67, 22 - 25 (1980)
69. MERCADIER, M.:
Surgical Treatment of Acute Pancreatitis, Tactics,
Techniques, Results.
World Journal of Surgery 5, 393 - 400 (1981)
70. NEHER, M., BRAUN, B., KLOSE, K.J.:
Der Einfluß von Sonographie und Computertomographie auf
die operative Behandlung der akuten Pankreatitis.
Langenbecks Archiv für Chirurgie 356, 141 - 149 (1982)
71. NEVALAINEN, T.J., SEPPÄ, A.:
Acute Pancreatitis Caused by Closed Duodenal Loop in the
Rat.
Scandinavian Journal of Gastroenterology 10, 521-527 (1975)
72. NIE, N.H., HULL, C.H., JENKINS, J.G., STEINBRENNER, K.,
BENT, D.H.:
SPSS Statistical Package for the Social Sciences, 2nd
Edition. Update 7 - 9.
McGraw-Hill Inc., New York (1975)

73. NORDMANN, O.:
Neuere Anschauungen über die akute Pankreasnekrose und ihre Behandlung.
Archiv für Klinische Chirurgie (Kongreßberichte) 193, 370 - 382 (1938)
74. PFEFFER, R.B., STASIOR, O., HINTON, J.W.:
The Clinical Picture of the Sequential Development of Acute Hemorrhagic Pancreatitis in the Dog.
Surgical Forum 8, 248 - 251 (1957)
75. PROSS, E.:
Intensivmedizin bei akuter Pankreatitis. Chirurgisches Referat.
Langenbecks Archiv für Chirurgie (Kongreßbericht) 337, 251 - 254 (1974)
76. RANSON, J.H.C., RIFKIND, K.M., ROSES, D.F., FINK, S.D., ENG, K., SPENCER, F.C.:
Prognostic Signs and the Role of Operative Management in Acute Pancreatitis.
Surgery, Gynecology and Obstetrics 139, 69 - 81 (1974)
77. RANSON, J.H.C., RIFKIND, K.M., ROSES, D.F., FINK, S.D., ENG, K., LOCALIO, S.A.:
Objective Early Identification of Severe Acute Pancreatitis.
The American Journal of Gastroenterology 61, 443-451 (1974)
78. RANSON, J.H.C., RIFKIND, K.M., TUNNER, J.W.:
Prognostic Signs and Nonoperative Peritoneal Lavage in Acute Pancreatitis.
Surgery, Gynecology and Obstetrics 143, 209 - 219 (1976)
79. RANSON, J.H.C., SPENCER, F.:
Prevention, Diagnosis and Treatment of Pancreatic Abscess.
Surgery 82 (1), 99 - 106 (1977)

80. RANSON, J.H.C.:
Acute Pancreatitis.
Current Problems of Surgery 16 (11), 1 - 84 (1979)
81. RANSON, J.H.C.:
Peritoneal Lavage in Acute Pancreatitis.
Comprehensive Therapy 6 (2), 37 - 42 (1980)
82. RANSON, J.H.C.:
Surgical Treatment of Acute Pancreatitis.
Digestive Diseases and Sciences 25 (6), 453 - 459 (1980)
83. RANSON, J.H.C.: Kommentar zu ALDRETE, J.S., JIMENEZ, H.,
HALPERN, N.B.:
Evaluation and Treatment of Acute and Chronic Pancreatitis.
Annals of Surgery 191, 664 - 671 (1980)
84. RANSON, J.H.C.:
Conservative Surgical Treatment of Acute Pancreatitis.
World Journal of Surgery 5, 351 - 359 (1981)
85. REBER, H.A., MOSLEY, J.G., FOX, J.N.:
Effects of Aspirin plus Ethanol on the Pancreatic Duct
Mucosal Barrier.
Surgical Forum 30, 414 - 416 (1979)
86. SARLES, H.:
Proposal Adopted Unanimously by the Participants of the
Symposium.
In: Pancreatitis, Symposium, Marseilles. Hrsg.: H. Sarles,
S. Karger, Basel, S. VII (1963)
87. SARLES, H., SINGER, M., SAHEL, J.:
Pathologische Anatomie, Pathogenese und Ätiologie der
chronischen Pankreatitis.
In: Akute und chronische Pankreatitis. Das gastroenterolo-
gische Kompendium, Band 4. Hrsg.: Th. Gheorghiu, Verlag
Witzstock, Baden-Baden, S. 147 - 164 (1963)

88. SATIANI, B., STONE, H.H.:
Predictability of Present Outcome and Future Recurrence
in Acute Pancreatitis.
Archives of Surgery 114, 711 - 716 (1979)

89. SCHMIDT, D.:
Tödlich verlaufende akute Pankreatitis.
Zentralblatt für Chirurgie 100 (9), 513 - 526 (1975) -

90. SCHMIDT, H., CREUTZFELDT, W.:
The Possible Role of Phospholipase A in the Pathogenesis
of Acute Pancreatitis.
Scandinavian Journal of Gastroenterology 4, 39 - 48 (1969)

91. SCHMIEDEN, V., SEBENING, W.:
Surgery of the Pancreas.
Surgery, Gynecology and Obstetrics 46 (6), 735 - 752 (1928)

92. SCHÖNBORN, H., SCHUSTER, H.-P., PRELLWITZ, W.:
Klinische und klinisch-chemische Verlaufsbeobachtungen
bei der nekrotisierenden Pankreatitis.
Chirurg 43 (6), 254 - 256 (1972)

93. SCHÖNBORN, H.:
Intensivmedizin bei akuter Pankreatitis.
Intensivmedizin 10 (4), 299 - 310 (1973)

94. SCHÖNBORN, H.:
Intensivmedizin bei akuter Pankreatitis. Internistisches
Referat.
Langenbecks Archiv für Chirurgie (Kongreßbericht) 337,
245 - 250 (1974)

95. SCHÖNBORN, H., KÜMMERLE, F., NEHER, M., SCHUSTER, H.-P.:
Akute Pankreatitis.
Medizinische Welt 27 (26), 1293 - 1296 (1976)

96. SEELIG, R., SEELIG, H.P.:
Die Rolle des Serumkomplements in der formalen Genese
der akuten Pankreatitis.
Verh. Deutsche Gesellschaft für Pathologie 59, 475 (1975)

97. SEELIG, R., SEELIG, H.-P.:
The Possible Role of Serum Complement System in the
Formal Pathogenesis of Acute Pancreatitis.
Acta Hepato-Gastroenterologica 22, 263 - 268 (1975)

98. SIEGEL, J.H., CERRA, F.B., COLEMAN, B., GIOVANNINI, I.,
SHETYE, M., BORDER, M.R., McMENAMY, H.R.:
Physiological und Metabolic Correlations in Human Sepsis.
Surgery 86 (2), 163 - 193 (1979)

99. SILBERMANN, V.A.:
Pancreatic Abscess.
International Surgery 64 (2), 41 - 46 (1979)

100. STONE, M.M., FABIAN, A.C.:
Peritoneal Dialysis in the Treatment of Acute Alcoholic
Pancreatitis.
Surgery, Gynecology and Obstetrics 150, 878 - 882 (1980)

101. TEDESCO, V.E. III, EVANS, J.T., NANCE, F.C.:
Antibiotic Prevention of Experimental Hemorrhagic
Pancreatitis in Germ-Free and Conventional Dogs.
Review of Surgery 26, 375 (1969)

102. THAL, A.P., TANSATHITHAYA, P., EGNER, W.:
An Experimental Study of Bacterial Pancreatitis.
Surgery, Gynecology and Obstetrics 103, 459 - 468 (1956)

103. THAL, A.P., KOBOLD, E.E., HOLLENBERG, M.J.:
The Release of Vasoactive Substances in Acute Pancreatitis.
American Journal of Surgery 105, 708 - 713 (1963)

104. TRAPNELL, J.E., ANDERSON, M.C.:
The Role of Early Laparotomy in Acute Pancreatitis.
Annals of Surgery 165, 49 - 55 (1967)
105. TRAPNELL, J.:
The Natural History and Management of Acute Pancreatitis.
Clinics in Gastroenterology 1, 147 - 166 (1972)
106. TRAPNELL, J.E., RIGBY, C.C., TALBOT, C.H., DUNCAN, E.H.L.:
A Controlled Trial of Trasylol in the Treatment of Acute
Pancreatitis.
British Journal of Surgery 61, 177 - 182 (1974)
107. TRAPNELL, J.E.:
Pathophysiology of Acute Pancreatitis.
World Journal of Surgery 5, 319 - 327 (1981)
108. VAUGHN, D.L., GUNTER, C.A., STOOKEY, J.:
Endotoxin Shock in Primates.
Surgery, Gynecology and Obstetrics 126, 1309-1317, (1968)
109. WAGNER, M., JACOBS, G.:
Akute Pankreatitis - eine retrospektive Studie über
80 Fälle.
In: Die Chirurgie der akuten und chronischen Pankreatitis.
IV. Symposium Aktuelle Chirurgie, Berlin. Hrsg.: R. Häring.
TM-Verlag, Bad Oeynhausen, S. 81 - 88 (1979)
110. WANKE, H.:
Pathogenese und morphologisches Bild der akuten Pankreatitis.
In: SARLES, H., SINGER, M.: Akute und chronische Pankreati-
tis. Das gastroenterologische Kompendium, Band 4.
Hrsg.: Th. Gheorghiu. Verlag Witzstrock, Baden-Baden,
S. 28 - 56 (1978)

111. WANKE, H.:
Referat. Internationales Symposium Controverses sur les
pancreatites aigües, Strasbourg (1981)
112. WARSHAW, A.L.:
Pancreatic Abscesses.
The New England Journal of Medicine 287 (24),
1234 - 1238 (1972)
113. WARSHAW, A.L.:
Surgical Intervention in Acute Necrotizing Pancreatitis.
The American Journal of Surgery 127, 484 - 491 (1974)
114. WARSHAW, A.L.:
Inflammatory Masses Following Acute Pancreatitis.
Surgical Clinics of North America 54 (3), 620-637 (1974)
115. WARSHAW, A.L.:
A Guide to Pancreatitis.
Comprehensive Therapy 6 (5), 49 - 55 (1980)
116. WARSHAW, A.L.: Kommentar zu HOLLENDER, L.F., MEYER, C.,
MARRIE, A., da SILVA, J., COSTA, E., CASTELLANOS, J.G.:
Role of Surgery in the Management of Acute Pancreatitis.
World Journal of Surgery 5, 361 - 368 (1981)
117. WHICHER, J.T., BARNES, M.P., BROWN, A., COOPER, M.J.,
READ, R., WALTERS, G., WILLIAMSON, R.C.N.:
Complement Activation and Complement Control Proteins
in Acute Pancreatitis.
Gut 23, 944 - 950 (1982)
118. WHITE, T.T.:
Pancreatic Surgery in the 1960s.
Surgery Annual 2, 265 - 285 (1970)

119. WILLIAMS, H.U., BUSCH, F.C.:

Etiology and Pathogenesis of Acute Pancreatitis.

Transactions of the Association of American Physicians
22, 304 - 314 (1907)

120. WILLIAMS, L.F., BYRNE, J.J.:

The Role of Bacteria in Hemorrhagic Pancreatitis.

Surgery 64 (5), 967 - 972 (1968)

DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Professor Dr. Beger
für die wissenschaftliche Betreuung
der Arbeit.

LEBENS LAUF

Geboren am 7. 12. 1940 als Tochter des staatlich geprüften Landwirts Hermann Block und dessen Ehefrau Hedwig Block, geb. Schmidt, in Vieritz, Sachsen-Anhalt

- | | |
|-------------|---|
| 1950 | Flucht der Familie nach Westberlin wegen politischer Verfolgung des Vaters aufgrund von Großgrundbesitz |
| 1950 - 1958 | Grundschul- und ab 1953 Besuch des Goethe-Gymnasiums, OWZ altsprachlichen Zuges, in Berlin. Abgang aus der Unterprima |
| 1959 - 1963 | Fremdsprachenstudien. Examen für Englisch und Spanisch an der Berlitz School of Languages, Berlin |
| 1963 - 1967 | Sekretärin im Propyläen Verlag Berlin (Verlag Ullstein GmbH) |
| 1968 - 1970 | Besuch der Peter-A.-Silbermannschule (Abendgymnasium für Erwachsene), Berlin. Abitur mit Befreiung von der mündlichen Prüfung |
| 1970 - 1978 | Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin.
Famulaturen im Pathologischen Institut des Universitätsklinikum Steglitz der Freien Universität Berlin (Prof. Dr. U. Gross) und in der Chirurgischen Abteilung des St. Gertrauden-Krankenhauses (Chefarzt Dr. W. Bittner) in Berlin |

Februar 1978	Staatsexamen mit der Note "gut"
1978 - 1979	Medizinalassistentin in der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie (Prof. Dr. K. E. Hampel) und in der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikum Charlottenburg (Prof. Dr. E. S. Bücherl) der Freien Universität Berlin Beginn der Promotionsarbeit über den Verlauf der nekrotisierenden Pankreatitis bei chirurgisch behandelten Patienten
Oktober 1979	Erteilung der Approbation als Ärztin
1980 - 1982	Wissenschaftliche Assistentin in der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin. Mitarbeiterin in der Gastroenterologischen Arbeitsgruppe der Klinik (Prof. Dr. H. G. Beger).

